

Università di Pisa



Scuola di Ingegneria

Corso di Laurea Magistrale in Ingegneria Biomedica

Anno accademico 2013/2014

Tesi di Laurea

Studio, sviluppo e validazione di un metodo per l'analisi multi-parametrica del miocardio non compatto da immagini MRI

Relatore

Ing. Vincenzo Positano

Il Candidato

Maria Carmela Favale

Controrelatore

Ing. Nicola Vanello

INDICE

INTRODUZIONE	2
CAPITOLO 1 - LA PARETE DEL CUORE.....	7
1.1 CENNI DI ANATOMIA.....	7
1.2 CENNI DI FISIOLOGIA	12
1.3 CARDIOMIOPATIE	13
1.4 VENTRICOLO SINISTRO NON COMPATTO.....	15
CAPITOLO 2 – PROBLEMA CLINICO.....	19
2.1 DIAGNOSI DEL VENTRICOLO SINISTRO NON COMPATTO CON ECOCARDIOGRAFIA.....	19
2.2 DIAGNOSI DEL VENTRICOLO SINISTRO NON COMPATTO CON RISONANZA MAGNETICA CARDIACA.....	23
2.3 OBIETTIVO DEL LAVORO DI TESI.....	34
CAPITOLO 3 – ANALISI DELLE IMMAGINI.....	35
3.1 INTRODUZIONE.....	35
3.3 MISURE LINEARI: IL CRITERIO DI PETERSEN	42
3.4 DIMENSIONE FRATTALE	51
3.6 IMPLEMENTAZIONE IN IDL INTEGRATA IN HIPPO SOFTWARE	64
CAPITOLO 4 - RISULTATI	69
4.1 VALIDAZIONE.....	69
4.2 METODICA PER L’ANALISI.....	76
4.3 CORRELAZIONE TRA I DIVERSI INDICI.....	78
4.4 VARIABILITÀ TRA OSSERVATORI.....	82
4.5 CONFRONTO CON LA LETTERATURA	91
4.6 DISCUSSIONE FINALE.....	96
CONCLUSIONI	98
RINGRAZIAMENTI.....	106
BIBLIOGRAFIA.....	100
SITOGRAFIA.....	104

INTRODUZIONE

Il miocardio non compatto è stato annoverato per la prima volta tra le cardiomiopatie dall'Organizzazione Mondiale della Sanità, che lo ha collocato tra le forme “non classificate”. Successivamente a questa prima identificazione, gli studi riguardo il miocardio non compatto si sono via via intensificati conducendo al problema clinico presente tutt'oggi; si tratta, infatti, di una patologia controversa in molti dei suoi aspetti.

Innanzitutto, quando si parla di miocardio non compatto si intende quella parte di tonaca muscolare cardiaca che si estende nella cavità ventricolare a partire dal bordo endocardico; da questa parete, quindi, sono distinguibili dei filamenti di muscolo che vengono definiti con il termine “trabecole”. Lo stesso meccanismo di patogenesi conduce ad una serie di discussioni a causa della presenza di trabecole sia in forma isolata, cioè in assenza di altre patologie cardiache, che in concomitanza con altre cardiomiopatie. In entrambi i casi non ci sono precisi gold standard a cui fare riferimento per una corretta diagnosi, ma si fa riferimento ai diversi studi effettuati nel corso degli anni e presenti in letteratura.

I metodi di diagnosi presenti in letteratura si dividono principalmente in due grandi rami: il primo riguarda l'utilizzo di ecocardiografia, il secondo si basa invece su imaging di Risonanza Magnetica Cardiaca.

I metodi MRI sono stati introdotti nell'ultimo decennio grazie al notevole sviluppo che ha subito la Risonanza Magnetica e sono quelli trattati in questo lavoro di tesi. Si tratta di trasposizioni a partire dai metodi ecocardiografici, i quali non offrono un'elevata riproducibilità.

L'obiettivo, quindi, è quello di ottenere criteri diagnostici riproducibili ed affidabili; nonostante si sia ancora in piena fase di ricerca, l'utilizzo di immagini di Risonanza Magnetica Cardiaca pone sicuramente solide basi per il raggiungimento di questo obiettivo. Diversi studi, infatti, hanno dimostrato la

consistenza dell'utilizzo di tecniche MRI confrontandole con quelle ecocardiografiche; non solo si ottiene una maggiore riproducibilità, ma anche una maggiore precisione legata al fatto che con la Risonanza Magnetica è possibile avere anche informazioni morfologiche.

In letteratura si trovano tre categorie principali di criteri diagnostici, che riguardano le tre tipologie di misure che è possibile effettuare sulle immagini di Risonanza Magnetica. L'algoritmo sviluppato in questo lavoro di tesi estrae ognuno di questi indici in maniera automatica, a partire da una segmentazione manuale del miocardio ventricolare sinistro sulle immagini di Risonanza Magnetica. L'implementazione verrà descritta in dettaglio nel Capitolo 3.

Per quanto riguarda la prima tecnica, si tratta di un'analisi globale del ventricolo sinistro; la metodica è stata sviluppata da uno studioso francese, Alexis Jacquier, che ha studiato in primo luogo le immagini ecocardiografiche calcolando la massa di miocardio non compatto, rapportata in percentuale alla massa di miocardio totale; si ottiene così un indice percentuale che caratterizza globalmente il ventricolo. È possibile applicare lo stesso ragionamento alle immagini di Risonanza Magnetica mediante un'elaborazione in post-processing; in particolare, l'algoritmo sviluppato effettua il conteggio di pixel appartenenti al tessuto non compatto e di pixel appartenenti al tessuto compatto, così da avere le due quantità e poter calcolare la percentuale di miocardio non compatto, seguendo il ragionamento descritto da Jacquier.

La seconda tecnica, invece, prevede la divisione del ventricolo in segmenti secondo il modello a 17 segmenti dell'American Heart Association e si deve allo studioso Steffen Erhard Petersen; in ogni segmento e per ogni immagine a disposizione, l'algoritmo calcola il rapporto tra le estensioni di miocardio non compatto e di miocardio compatto, dove per estensione si intende una misura quanto più possibile lineare della lunghezza delle trabecole presenti. Una volta ottenuto un valore per ogni segmento, tra tutti si prende quello massimo e questo rappresenta l'indice utilizzato per la diagnosi. Ci sono diversi modi per utilizzare

i dati raccolti tramite questo metodo, infatti può risultare interessante avere a disposizione non solo il rapporto con valore massimo, ma anche i diversi rapporti presenti in precise sezioni del ventricolo. Con l'implementazione descritta in questo lavoro è possibile ottenere questo tipo di indici, che permettono quindi di monitorare l'andamento della quantità di miocardio non compatto attraverso il ventricolo, dando un'idea abbastanza globale ma che, al tempo stesso, non perde le informazioni relative alla suddivisione in segmenti.

La terza ed ultima tecnica riguarda un'idea recente ed innovativa, che suggerisce l'utilizzo del concetto di frattalità. Un qualsiasi oggetto, infatti, può essere espresso in termini di dimensione frattale che descrive come l'oggetto stesso riempie lo spazio in cui si trova. Un cerchio, ad esempio, viene disegnato in uno spazio bidimensionale ma non potrà mai riempirlo interamente; quindi la sua dimensione frattale sarà sicuramente un numero frazionario ed in particolare questo numero sarà compreso tra 1 e 2. Se al cerchio si associa il bordo endocardico, le trabecole saranno allora dei punti di irregolarità che cambieranno il modo di occupare lo spazio bidimensionale in cui viene rappresentato. L'analisi quindi prevede proprio il calcolo della dimensione frattale del bordo endocardico; un bordo più irregolare, corrispondente quindi ad un miocardio con più trabecole, occuperà uno spazio maggiore di un bordo più simile ad un cerchio e questo si tradurrà in un valore di dimensione frattale più elevato. All'interno dell'algoritmo, questa tecnica viene implementata utilizzando in primo luogo una segmentazione automatica e successivamente applicando il metodo del box-counting (descritto dettagliatamente nel Capitolo 3) che permette di ricavare l'indice di dimensione frattale. Anche questa tecnica permette di avere una misura globale, così come con l'analisi proposta da Jacquier, poiché i diversi indici calcolati per ogni immagine vengono mediati per ottenerne uno solo, che sarà quindi caratteristico dell'intero ventricolo sinistro. Allo stesso modo in cui si teneva traccia dei singoli indici segmentali, anche in questo caso l'algoritmo salva ogni dimensione frattale calcolata e permette quindi di effettuare un'analisi per immagine.

I tre metodi sono molto diversi tra di loro per quanto riguarda la modalità di indagine, ma sono tutti validi allo stesso modo per discriminare la patologia. Un tema di grande interesse è quello di riuscire a determinare la correlazione che vi è tra questi metodi, in modo tale da poter leggere i diversi indici in maniera chiara ed ottenere così un quadro diagnostico completo migliore.

Prima di procedere con l'analisi statistica, l'algoritmo è stato validato mostrando una notevole robustezza. Successivamente è stato inserito in un software di ricerca clinica per permettere l'analisi sulla popolazione a disposizione, costituita da 20 pazienti talassemici. La procedura per l'analisi è divisa in diverse fasi: in primo luogo viene selezionata la fase telediastolica, in cui vi è una migliore distinzione tra i due tipi di miocardio; successivamente si passa al tracciamento dei contorni del miocardio, che determinano il tessuto compatto; si evidenzia poi il miocardio non compatto con un'ultima selezione manuale; infine si procede al lancio dell'algoritmo che elabora i contorni tracciati e fornisce i tre indici.

Una volta analizzati tutti i componenti della popolazione, è stata effettuata un'analisi statistica sui risultati ottenuti. Questi mostrano una correlazione abbastanza alta tra gli indici ricavati per mezzo delle tecniche di Jacquier e Petersen, ma solo per valori bassi degli indici di Petersen. Il motivo della perdita di correlazione risiede nel fatto che mentre la tecnica di Jacquier è indipendente dalla forma che assumono le trabecole, quella di Petersen è fortemente legata a questa; infatti, trabecole che si estendono più in profondità nel lume ventricolare risulteranno in indici molto più grandi di quelle che invece si concentrano maggiormente nelle vicinanze dell'endocardio. Questa differenza non viene colta da indici globali quali quello di Jacquier e quello di Captur.

Applicando le soglie trovate in letteratura, è stato visto inoltre come gli indici di Jacquier e Captur diano risultati molto simili in termini di distinzione tra normali e patologici proprio per la loro indipendenza dall'estensione delle singole trabecole.

L'analisi è stata ripetuta anche da un osservatore differente per permettere il calcolo dell'inter-variabilità. È risultato che due osservatori differenti possono

variare di molto le misure della massa percentuale (Jacquier) e lineari (Petersen), poiché queste dipendono maggiormente dall'analisi visiva che si effettua a monte della procedura. La dimensione frattale invece mostra una variabilità quasi nulla, grazie alla sua totale automaticità nel riconoscimento delle aree trabecolari che conferisce a questa tecnica un vantaggio importante rispetto alle altre due.

CAPITOLO 1

La Parete del Cuore

1.1 Cenni di anatomia

Il cuore è un organo muscolare cavo che costituisce il centro motore dell'apparato circolatorio. Per quanto riguarda la sua posizione, esso è posto al centro della cavità toracica, più precisamente fra i due polmoni; davanti si trova lo sterno, mentre dietro vi è la colonna vertebrale. È costituito pressoché esclusivamente da tessuto muscolare striato ed è circondato da un sacco fibroso che prende il nome di pericardio.

L'organo si divide principalmente in due cavità, la sinistra dove circola sangue arterioso ricco di ossigeno e la destra dove circola sangue venoso desaturato (privo o quasi di ossigeno); ognuna di queste cavità è compresa di una parte superiore, composta dai due atri, e di una parte inferiore, composta dai due ventricoli.

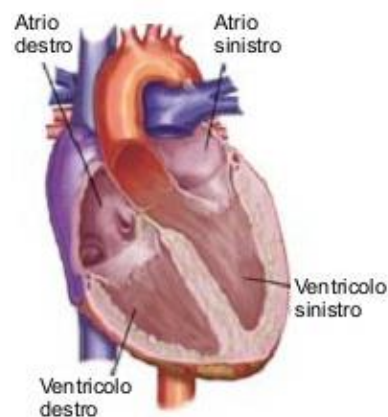


Figura 1.1 – Struttura del cuore ¹(*Look for Diagnosis*, www.lookfordiagnosis.com, sitografia p. 105).

Le quattro camere del cuore sono connesse a coppie tra di loro per svolgere la propria funzione, in particolare ciascun atrio è in connessione con il ventricolo sottostante per mezzo dell'orifizio atrioventricolare; invece, la parte sinistra del cuore è separata da quella destra a livello atriale dal setto interatriale e a livello ventricolare dal setto interventricolare ²(*Cuore Umano - Wikipedia, l'Enciclopedia Libera, www.wikipedia.it, sitografia p. 104*).

Il pericardio, come si intuisce dal significato del nome (intorno al cardio), è una sottile membrana che circonda il cuore. È spessa circa 20 μm e funge da difesa primaria del cuore contro gli attacchi esterni; inoltre, limita la distensibilità dell'organo durante la diastole (espansione cardiaca) e, grazie al liquido pericardico, impedisce lo sfregamento delle fibre miocardiche durante il suo funzionamento ³(*Pericardio - Wikipedia, l'Enciclopedia Libera, www.wikipedia.it, sitografia p. 105*).

Al di sotto del pericardio si trovano tre tonache muscolari che, dall'interno verso l'esterno, sono l'endocardio il miocardio e l'epicardio. Questi tre muscoli costituiscono la parete del cuore.

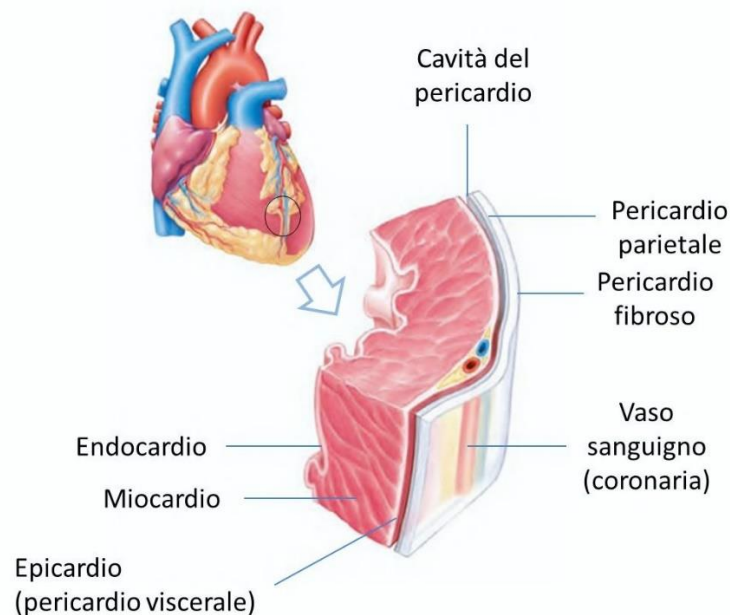


Figura 1.2 – Anatomia della parete cardiaca ⁴(*Ciclocolor, www.ciclocolor.com, sitografia p. 104*).

Il miocardio, o muscolo cardiaco, è composto per il 70% da fibre muscolari, mentre il restante 30% è costituito principalmente da tessuto connettivo e da vasi. È possibile spiegare le proprietà anatomiche, metaboliche e biochimiche delle cellule miocardiche comparandole a quelle dei tessuti muscolari simili (liscio e striato volontario) presenti in altre parti del corpo ⁵(*My Personal Trainer*, www.my-personaltrainer.it, *sitografia p. 104*). Infatti, così come il tessuto striato, il miocardio assicura un'azione potente e rapida e in grado di assicurare a tutti gli organi e tessuti l'apporto di sangue; presenta inoltre le caratteristiche striature del tessuto muscolare scheletrico ed ha cellule ben distinte tra loro. Come il tessuto liscio, invece, è un muscolo che non dipende dalla nostra volontà.

All'interno di questo tessuto, che è denominato miocardio comune e che costituisce la maggior parte della struttura cardiaca (90% circa), troviamo delle strutture muscolari distinte che vengono chiamate “miocardio specifico”. Grazie al miocardio specifico si forma il sistema di conduzione cardiaca, cioè quel sistema che permette la propagazione della stimolazione elettrica e quindi la contrazione cardiaca ⁶(*Miocardio – Wikipedia, l'Enciclopedia Libera*, www.wikipedia.it, *sitografia p. 105*).

Lo spessore del miocardio varia fra atri e ventricoli; le pareti del cuore infatti si inspessiscono a livello del ventricolo sinistro e questo perché per spingere in circolo il sangue durante la sistole, esso ha bisogno di una contrazione muscolare intensa.

Passando alla parte interna del miocardio troviamo l'endocardio. Questa tonaca è una sottile membrana, traslucida e biancastra, che riveste internamente tutte le cavità cardiache; si adatta a tutte le irregolarità che incontra sulle superfici che riveste, come i muscoli papillari, le corde tendinee e le trabecole carnee ⁷(*Endocardio – Wikipedia, l'Enciclopedia Libera*, www.wikipedia.it, *sitografia p. 105*).

La parte esterna del miocardio è detta invece epicardio. È una membrana che riveste interamente la superficie esterna del cuore e la parte iniziale dei grandi

vasi ⁸(*Epicardio – Wikipedia, l'Enciclopedia Libera, www.wikipedia.it, sitografia p. 105*).

Per quanto riguarda le quattro camere che formano il cuore, i due atri, come detto in precedenza, sono le due cavità superiori; l'atrio destro è collocato in posizione anteriore e riceve, sulla parete posteriore, lo sbocco delle due vene cave che portano il sangue non ossigenato dai tessuti periferici al cuore. L'atrio sinistro invece è collegato, nella parete posteriore, alle quattro vene polmonari.

I ventricoli, invece, sono le due camere inferiori. Il ventricolo destro, collegato all'atrio destro attraverso la valvola tricuspide, ha una via di afflusso e una di efflusso: quella di afflusso permette al sangue proveniente dalle vene cave di entrare nel ventricolo; da qui origina la via di efflusso, che convoglia il sangue nel lume dell'arteria polmonare per immetterlo in circolazione.

Il ventricolo sinistro è collegato attraverso la valvola bicuspidale all'atrio sinistro e attraverso la valvola aortica all'aorta. Anche qui si evidenziano una via di afflusso da una via di afflusso, caratterizzate dal sangue che fluisce prima nell'atrio sinistro attraverso le vene polmonari e successivamente nel ventricolo, per poi fuoriuscire da esso ed immettersi nell'aorta ²(*Cuore Umano - Wikipedia, l'Enciclopedia Libera, www.wikipedia.it, sitografia p. 104*).

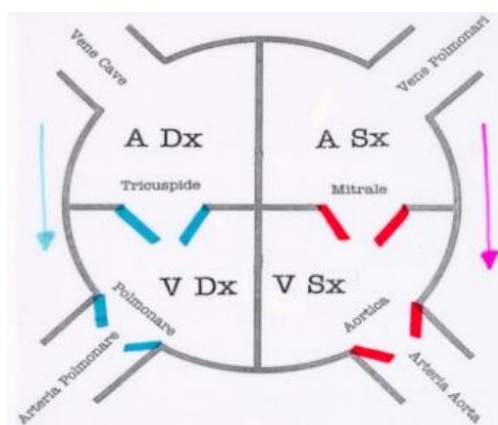


Figura 1.3 – Rappresentazione semplificata delle 4 camere del cuore con le relative connessioni alla circolazione

⁹(*Cardiologia per tutti, www.cardiologiapertutti.org, p. 105*). A Dx: Atrio Destro; A Sx: Atrio Sinistro; V Dx: Ventricolo Destro; V Sx: Ventricolo Sinistro; Freccia Celeste: via di afflusso-efflusso sinistra; Freccia Rosa: via di afflusso-efflusso destra.

Sulla superficie interna dei ventricoli, si osservano le cosiddette trabecole carnee. Si riconoscono tre diversi tipi di trabecole: trabecole del 3° ordine, che sono la maggior parte delle trabecole e sono adese per tutta la loro lunghezza alla parete ventricolare, simili a bassorilievi, e vengono anche chiamati muscoli pettinati; trabecole del 2° ordine, collegate alla parete con le sole estremità, a guisa di ponte; trabecole del 1° ordine, che sono annesse alla parete ventricolare con una sola estremità mentre l'altra si proietta in cavità e dà inserzione alle corde tendinee e sono anche dette muscoli papillari. I muscoli papillari impediscono ai lembi delle valvole atrioventricolari di prolassare durante la sistole ventricolare e si differenziano dalle altre trabecole carnee della superficie interna dei ventricoli per il solo fatto che si proiettano nella cavità ¹⁰(*Trabecole Carnee - Wikipedia, l'Enciclopedia Libera, www.wikipedia.it, sitografia p. 105*).

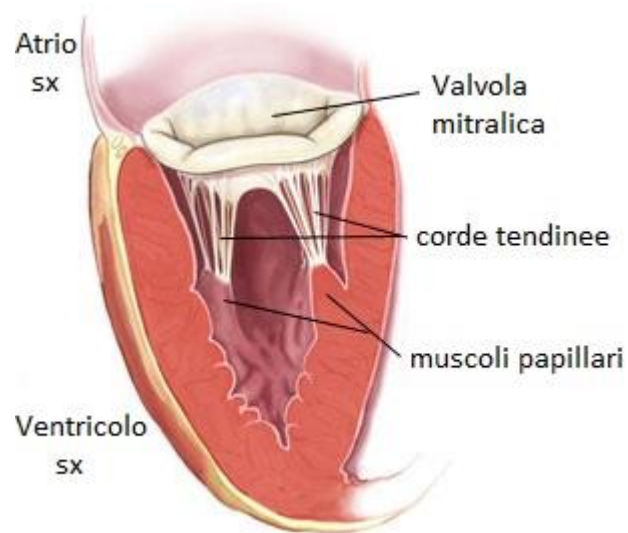


Figura 1.4 – Rappresentazione dei muscoli papillari nel ventricolo sinistro ¹¹(*Clinica San Gaudenzio, www.clinicasangaudenzio.com, sitografia p. 104*).

1.2 Cenni di fisiologia

Il cuore, come tutti i muscoli, è capace di contrarsi sfruttando l'energia prodotta dalle sostanze energetiche (come acidi grassi e carboidrati) introdotte con la dieta. A differenza però delle cellule muscolari striate dei muscoli del resto del corpo, quelle del cuore sono in grado di autoeccitarsi e auto contrarsi rendendo la contrazione del cuore un movimento muscolare involontario. Il controllo nervoso sul cuore, comunque, può modulare la frequenza di contrazione aumentandola o diminuendola in particolari situazioni emotive e/o fisiche.

La parte del muscolo cardiaco preposta alla sola generazione e conduzione degli impulsi elettrici è il miocardio specifico; esso fa sì che, in condizioni normali, il cuore batta in maniera efficiente e ordinata (prima gli atri e poi i ventricoli) e che l'impulso si diffonda in modo abbastanza rapido da fare contrarre tutte le parti del ventricolo in maniera pressoché simultanea ²(*Cuore Umano - Wikipedia, l'Enciclopedia Libera, www.wikipedia.it, sitografia p. 104*).

Il battito cardiaco è costituito da due fasi principali: la sistole e la diastole; la contrazione del tessuto muscolare cardiaco è detta sistole, mentre la dilatazione è detta diastole. A seconda delle cavità cardiache interessate si parla di sistole o diastole ventricolare (contrazione o rilassamento del ventricolo) o di sistole o diastole atriale (contrazione o rilassamento dell'atrio).

Inizialmente si ha la diastole atriale che permette il riempimento degli atri. Successivamente, durante la sistole atriale, si ha il passaggio nei ventricoli del sangue tornato al cuore dalla periferia attraverso le vene.

Durante la diastole ventricolare la pressione in entrambi i ventricoli decresce dai valori del picco raggiunti durante la sistole; raggiunta la condizione in cui la pressione del ventricolo sinistro va al di sotto della pressione dell'atrio sinistro, la valvola mitrale si apre e il sangue fluisce spontaneamente dall'atrio al ventricolo

(Volume Telediastolico, cioè volume a fine diastole). A questo punto vi è la sistole ventricolare in cui la contrazione dei ventricoli genera una pressione che li svuota, facendo fluire il sangue verso i polmoni e verso l'aorta. Il volume di sangue che rimane nel ventricolo dopo la contrazione è detto Volume Telesistolico.

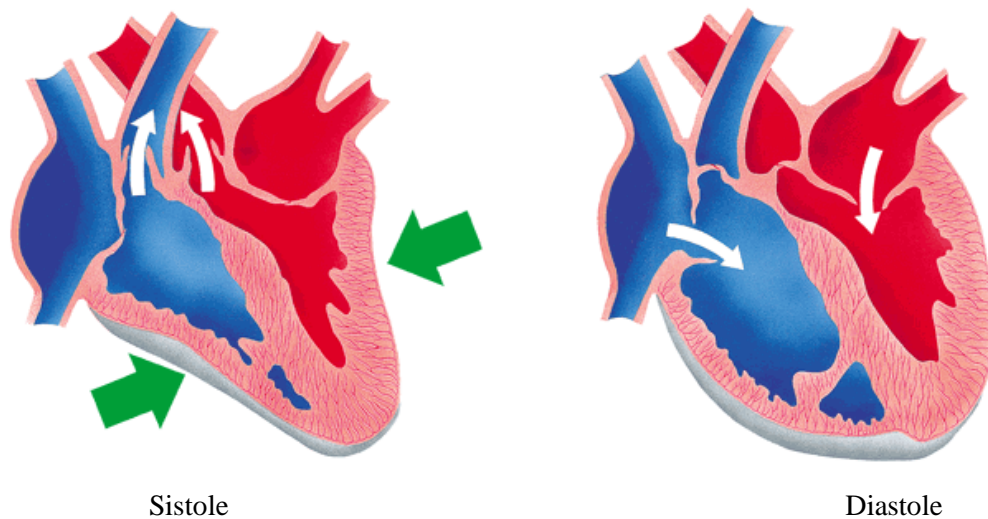


Figura 1.5 – Ciclo di contrazione e rilassamento del cuore ¹²(Martina Cicchella, www.martinacicchella.wordpress.com, sitografia p. 104).

Successivamente alla sistole ventricolare, il ciclo cardiaco ricomincia con la diastole atriale.

1.3 Cardiomiopatie

Le cardiomiopatie costituiscono un gruppo molto eterogeneo di malattie del miocardio. Si tratta di disfunzioni elettriche e/o meccaniche che, nella maggior parte dei casi, determinano l'instaurarsi di ipertrofia o dilatazione eccessive dei ventricoli. Queste disfunzioni miocardiche possono avere come esito clinico lo

scompenso cardiaco o la morte improvvisa del paziente ¹³(*Cardiomiopatia - Wikipedia, l'Enciclopedia Libera, www.wikipedia.it, sitografia p. 104*).

Non è possibile guarire da una cardiomiopatia, ma grazie a trattamenti medici specifici e adeguati si può avere un'aspettativa di vita migliore.

Data la natura estremamente eterogenea delle cardiomiopatie, esistono diversi criteri per classificarle. I due criteri maggiormente utilizzati e conosciuti si basano l'uno sulla sede d'origine del problema e l'altro sul tipo di alterazione che subisce il miocardio. Con il primo criterio quindi, si distinguono le cardiomiopatie primarie, nelle quali è interessato soltanto il cuore, dalle cardiomiopatie secondarie, in cui il problema deriva da patologie di altri organi. Il secondo criterio, invece, individua quattro tipi di cardiomiopatie: la cardiomiopatia dilatativa, la cardiomiopatia ipertrofica, la cardiomiopatia restrittiva e la cardiomiopatia aritmogena del ventricolo destro.

Tra le due classificazioni, la seconda è quella più utilizzata ¹⁴(*My Personal Trainer, www.my-personaltrainer.it, sitografia p. 104*).

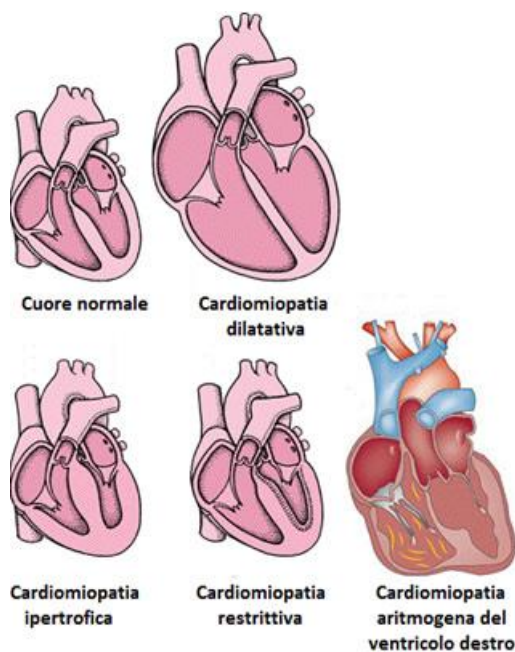


Figura 1.6 – Rappresentazione delle quattro categorie di cardiomiopatie ¹⁴(*My Personal Trainer, www.my-personaltrainer.it, sitografia p. 104*).

Vi è infine un ulteriore gruppo di cardiomiopatie, definito con il nome di “cardiomiopatie non classificate”, che raccoglie i casi non altrimenti inquadrabili nelle categorie sopra descritte. Tra queste vi è il ventricolo sinistro non compatto, che sarà descritto successivamente in dettaglio.

Per diagnosticare una cardiomiopatia, il medico (in genere un cardiologo) ricorre a diversi esami non invasivi, come le analisi del sangue, la RX-torace, la risonanza magnetica nucleare e/o la TAC, l’elettrocardiogramma, l’ecocardiogramma e vari test da sforzo. Se non sono sufficienti, si ricorre anche a differenti procedure invasive (tra cui coronarografia e biopsia miocardica).

1.4 Ventricolo sinistro non compatto

Il ventricolo sinistro non compatto (VSNC) è una forma di cardiomiopatia caratterizzata da trabecolature aggettanti nel lume ventricolare sinistro, associate a profondi recessi intertrabecolari, ben riconoscibili mediante ecocardiografia transtoracica.

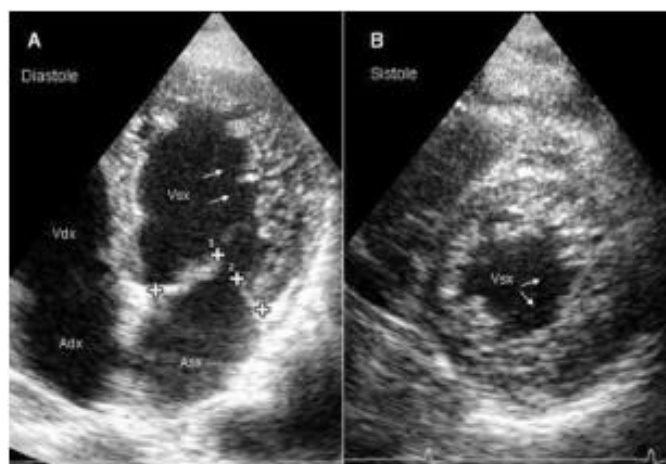


Figura 1.7 – Ecocardiografia che evidenzia la presenza di trabecole nel ventricolo sinistro (freccie); proiezione apicale 4 camere in diastole (A) e proiezione asse corto parasternale in sistole (B). Adx = atrio destro; Asx = atrio sinistro; Vdx = ventricolo destro; Vsx = ventricolo sinistro. ¹¹(Massimo Baldi et al., 2009, bibliografia p. 101)

La presentazione clinica è molto eterogenea; i pazienti possono essere del tutto asintomatici o manifestare quadri severi a prognosi infausta, caratterizzati da scompenso cardiaco progressivo o aritmie ventricolari maligne ¹¹(**Massimo Baldi et. al, 2009, bibliografia p. 101**).

Può presentarsi in forma isolata, ma anche in associazione a disordini cardiaci congeniti o cardiopatie cianotiche complesse. La forma isolata è stata descritta per la prima volta nel 1984 e si caratterizza per la presenza di trabecolature in assenza di alterazioni strutturali cardiache ¹⁶(**Ritter M. et al., 1997, bibliografia p. 102**).

Una delle ipotesi più accreditate per il meccanismo patogenico del VSNC lega il fenomeno ad un arresto del normale processo di compattazione del miocardio durante il secondo mese di gestazione (tra la quinta e l'ottava settimana) ¹⁷(**Sedmera D. et al., 2000, bibliografia p. 102**).

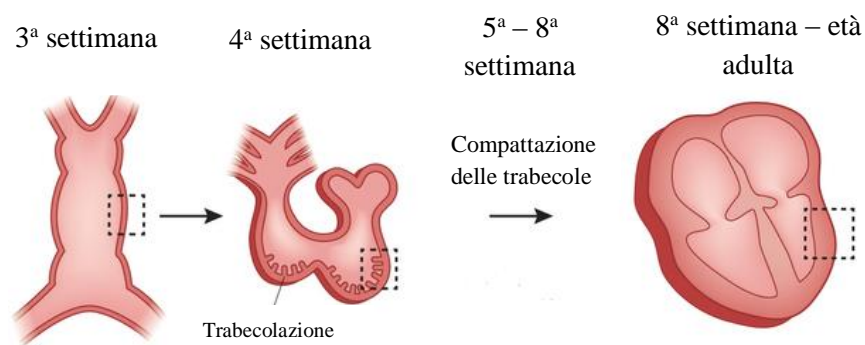


Figura 1.8 – Processo di compattazione del miocardio durante la gestazione.

Durante le prime fasi embriogenetiche il miocardio è costituito da una rete di fibre muscolari con aspetto spongioso, caratterizzato da trabecole miste a recessi che mettono in continuità il circolo coronarico epicardico con la cavità ventricolare. Tra la quinta e l'ottava settimana di vita intrauterina questa struttura

spongiosa miocardica va incontro ad una graduale compattazione e nel ventricolo sinistro progredisce gradualmente dall'epicardio all'endocardio e dalla base all'apice. Contemporaneamente si sviluppa la circolazione coronarica ed i recessi intertrabecolari si trasformano in capillari. L'ipotesi che la non compattazione rappresenti un arresto del processo di maturazione potrebbe spiegare la persistenza di trabecolature a livello dell'endocardio e dell'apice, zone che per ultime sono interessate dal processo di compattazione. Tuttavia ci sono stati dei casi in cui si è verificata la comparsa di miocardio non compatto in età adulta e casi di evidente relazione tra VSNC ed alcune cardiomiopatie, quali l'ipertrofica e la dilatativa, che fanno pensare ad uno sviluppo post natale di tale entità clinica, così come accade per le sopracitate patologie ¹³(Oechslin E. et al., 2011, **bibliografia p. 102**). Ad ogni modo, il meccanismo patogenetico del VSNC è tutt'ora oggetto di dibattito.

La classificazione delle cardiomiopatie dell'Organizzazione Mondiale della Sanità realizzata nel 1995, per la prima volta annovera il miocardio ventricolare non compatto tra le cardiomiopatie e lo colloca tra le forme “non classificate”. Più recentemente, i due documenti di classificazione delle cardiomiopatie proposti rispettivamente dalla Società Americana di Cardiologia ¹⁷ e dalla Società Europea di Cardiologia ¹⁸ hanno assunto diverse posizioni. La prima colloca il miocardio ventricolare non compatto tra le cardiomiopatie primitive in relazione all'eziologia genetica, mentre la classificazione delle cardiomiopatie proposta dalla Società Europea di Cardiologia lo riporta tra le cardiomiopatie “non classificate” in considerazione del fatto che, attualmente, non è ancora chiaro se si tratti di una cardiomiopatia distinta o di un tratto morfologico associato. Infatti è noto che il VSNC si associa frequentemente alla cardiomiopatia dilatativa; inoltre sono stati riportati anche numerosi casi di cardiomiopatia ipertrofica associata al miocardio non compatto nonché alcuni casi di cardiomiopatia restrittiva e aritmogena ²(C. Rapezzi et al., 2012, **bibliografia p. 100**).

La diagnosi di VSNC può non essere agevole in assenza di una strumentazione ecocardiografica tecnologicamente avanzata, e soprattutto del sospetto clinico. A tale difficoltà contribuiscono la grande eterogeneità clinica e la incompleta conoscenza dell'espressione clinica e morfologica del VSNC. In genere la diagnosi viene effettuata tardivamente, anche dopo 3 anni dalla prima osservazione ¹¹(**Massimo Baldi et al., 2009, bibliografia p. 101**).

CAPITOLO 2

Problema clinico

2.1 Diagnosi del ventricolo sinistro non compatto con ecocardiografia

La diagnosi di VSNC ha un'importante implicazione clinica dovuta alla sua possibile associazione con alcune disfunzioni ventricolari, che possono essere riconosciute in pazienti i quali non hanno ancora manifestato sintomi ma che hanno una diagnosi positiva di VSNC.

La metodica di prima scelta per la diagnosi è l'ecocardiografia bidimensionale. Le più recenti strumentazioni permettono una definizione ottimale del bordo endocardico nella maggior parte dei pazienti. Nei casi più complessi, l'ecocontrastografia può consentire di identificare i recessi intertrabecolari in segmenti giudicati normali alla sola ecocardiografia bidimensionale. Tale ausilio può essere particolarmente utile per lo studio dell'apice del ventricolo sinistro, sede anatomica tipica della non compattazione. L'ecocardiografia tridimensionale, invece, è una tecnica ancora oggetto di studio ¹¹(**Massimo Baldi et al., 2009, bibliografia p. 101**).

La diagnosi di VSNC è basata sull'identificazione di due strati di miocardio: uno strato compatto ed adiacente l'endocardio e uno non compatto vicino il miocardio. Tuttavia, una trabecolazione pronunciata può essere presente anche in cuori sani, come lo dimostrano le autopsie post-mortem ¹(**Boyd M.T. et al., 1987, bibliografia p. 100**) e le metodiche di imaging ⁷(**Dawson D.K. et al.,**

2011, bibliografia p. 101). Questo solleva l'importanza della distinzione tra trabecolazione normale e patologica per mezzo di un valore di cut-off che segnali con alta specificità questa soglia.

Nel corso degli anni sono stati proposti diversi criteri ecocardiografici. Nel 1990 Chin et al. hanno proposto un approccio di tipo quantitativo utilizzando il rapporto tra lo spessore di parete miocardica misurato in telediastole, nelle sezioni parasternale asse corto o apicali ⁶(Chin T.K. et al., 1990, bibliografia p. 101).

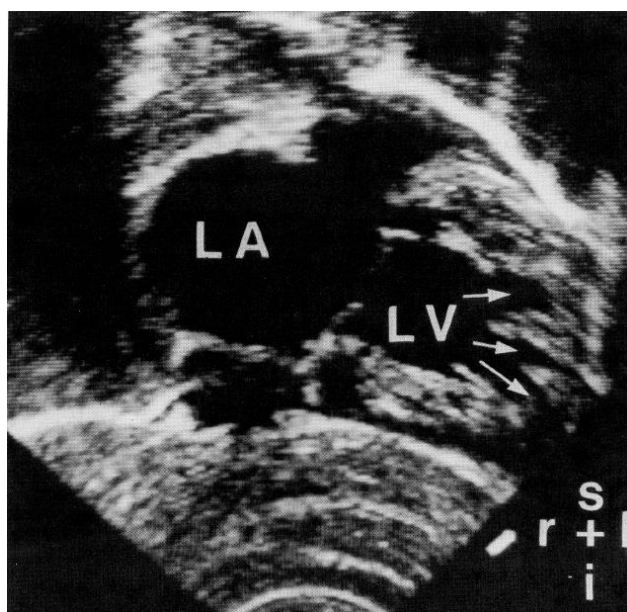


Figura 2.1 – Ecocardiogramma; vista in asse corto che mostra un trabecolazione pronunciata. (LV: ventricolo sinistro; LA: atrio sinistro; r: destra; l: sinistra; s: superiore; i: inferiore) ⁶(Chin T.K. et al., 1990 p. 508, bibliografia p. 101).

La diagnosi di non compattazione viene fatta in presenza di un rapporto $X/Y \leq 0.5$, dove X e Y sono mostrati nella figura seguente:

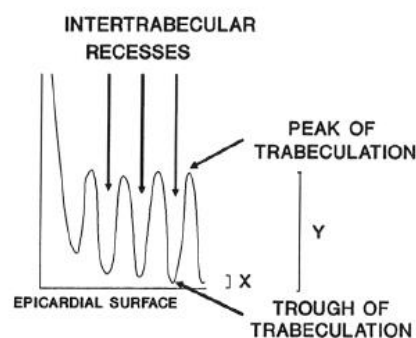


Figura 2.2 – Metodo per determinare il rapporto X/Y: la profondità dei recessi intertrabecolari è misurata dividendo la distanza tra l'epicardio e l'apice di un recesso (X) per la distanza tra l'epicardio e l'apice di una trabecola (Y).

⁶(Chin T.K. et al., 1990 p. 510, bibliografia p. 101)

In seguito, nel 2001, Jenni et al. hanno proposto una serie di criteri che attualmente sono i più riconosciuti per la diagnosi di VSNC. Il primo criterio è basato sul concetto di spessore: viene considerato diagnostico un rapporto tra spessore della lamina endocardica non compatta e della lamina epicardica compatta nel segmento di massimo spessore, in telesistole (fase del ciclo cardiaco che permette una visione ottimale dei due strati) ed in asse corto maggiore di 2 ¹⁰(Jenni R. et al., 2001, bibliografia p. 101).

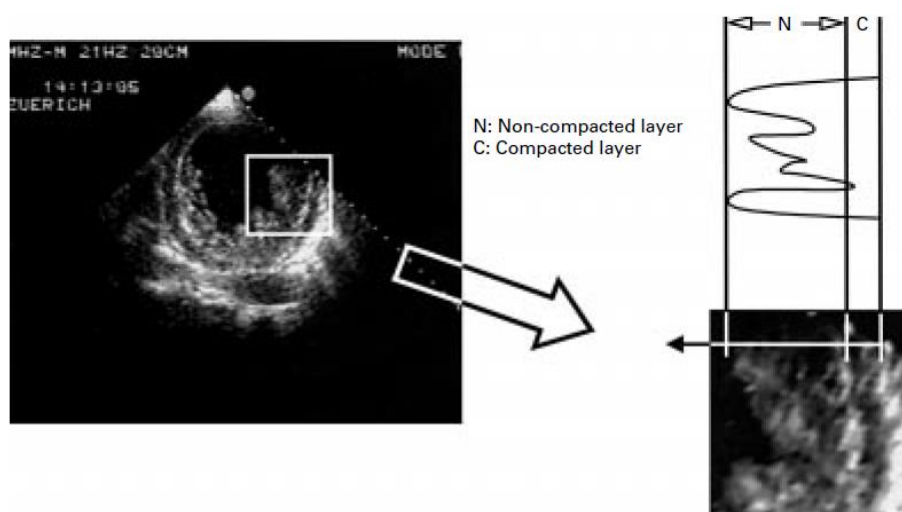


Figura 2.3 – Immagine in asse corto in telesistole, per una migliore visualizzazione e determinazione degli spessori

¹⁰(Jenni R. et al., 2001 p.667, bibliografia p. 101).

Il secondo è costituito da un'evidenza con color-Doppler di profondi recessi intertrabecolari in comunicazione con la cavità ventricolare (Figura 1.4); il terzo comprende invece una localizzazione segmentale prevalente (>80%) del miocardio non compattato a livello apicale e nei segmenti medi della parete infero-laterale del ventricolo sinistro.

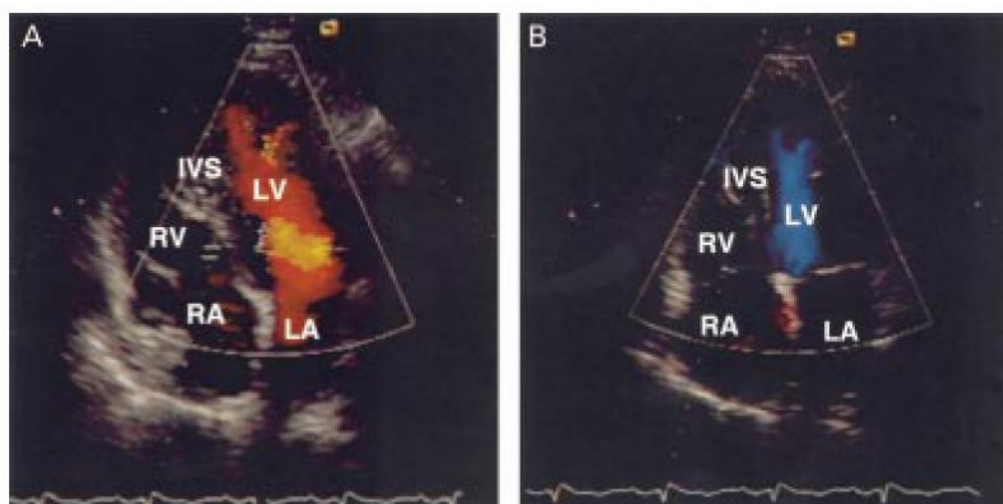


Figura 2.4 – Studi in color-Doppler che mostrano un flusso dalla cavità ventricolare agli spazi intertrabecolari durante una diastole (in A) e durante una sistole (in B) ¹⁰(Jenni R. et al., 2001 p. 668, bibliografia p. 101).

Infine, secondo Stollberger e Finsterer, un criterio aggiuntivo è costituito dalla presenza di 3 o più trabecole prominenti nella stessa sezione ecocardiografica, localizzate nella regione medio-apicale, al di là dell'impianto dei muscoli papillari. Deve anche essere dimostrata una continuità tra le velocità di flusso nei recessi intertrabecolari e nella cavità ventricolare sinistra mediante color Doppler.

Finsterer e Stollberger hanno proposto diversi gradi di accuratezza diagnostica, in base ai criteri sopracitati: la diagnosi viene considerata “definita” se sono pienamente soddisfatti tutti i criteri; “probabile” in mancanza di uno solo di questi; “possibile” quando si osservano meno di 3 trabecole prominenti o il

rapporto NC/C è maggiore di 2 ¹⁹(Stöllberger C e Finsterer J., 2004, **bibliografia p. 102**).

2.2 Diagnosi del ventricolo sinistro non compatto con Risonanza Magnetica Cardiaca

Il recente sviluppo delle tecniche di Risonanza Magnetica ha consentito la nascita di criteri MRI (Magnetic Resonance Imaging), il cui utilizzo è supportato da una più accurata definizione morfologica dei dettagli anatomici della non compattazione (non solo accerta la presenza di una trabecolazione superiore alla norma, ma è in grado di mostrarne l'estensione e la distribuzione); inoltre, l'importanza crescente che la diagnosi del VSNC sta acquisendo ha aperto le porte anche ad altre tecniche di imaging innovative quale ad esempio la Tomografia Computerizzata Multidetettore. L'ecocardiografia comunque rappresenta il gold standard a cui si fa riferimento.

Per l'analisi del ventricolo sinistro con immagini acquisite mediante tecniche tomografiche, si utilizza la convenzione dell'American Heart Association (AHA) che divide il ventricolo sinistro in 17 segmenti ⁵(Cerqueira M.D. et al., 2002, **bibliografia p. 100**).

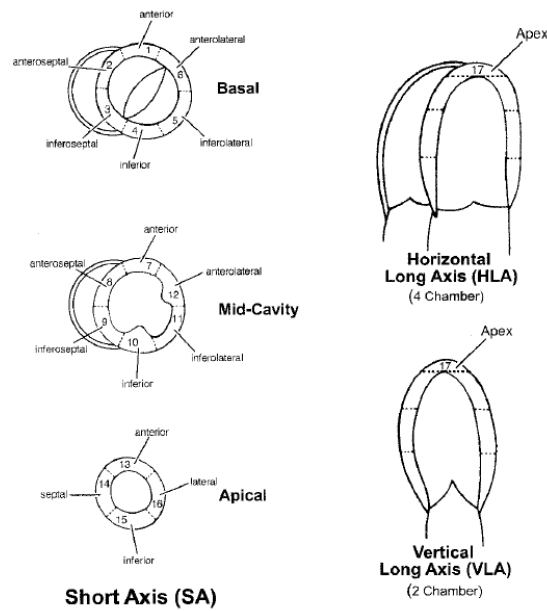


Figura 2.5 – Schema dei piani in asse corto (SA), asse lungo orizzontale (HLA) ed asse lungo verticale (VLA) che mostra il nome, la locazione ed i punti di riferimento anatomici per dividere il ventricolo sinistro in asse corto secondo il modello a 17 segmenti ⁵(Cerqueira M.D. et al., 2002 p.541, bibliografia p. 100).

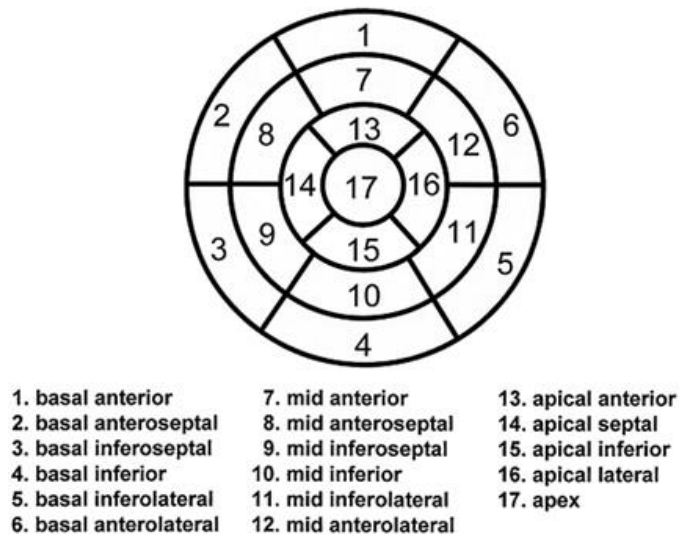


Figura 2.6 – Diagramma polare secondo l'AHA della segmentazione del ventricolo sinistro con la relativa nomenclatura raccomandata ⁵(Cerqueira M.D. et al., 2002 p.542, bibliografia p. 100).

Per quanto riguarda le tecniche MRI, i criteri che vengono più utilizzati sono quelli proposti da Jacquier et al. ²⁰(Thuny F. et al., 2010, bibliografia p. 103) e Petersen et al. ¹⁵(Petersen S.E. et al., 2005, bibliografia p. 102). Si considera il modello a 17 segmenti del ventricolo sinistro dell'American Heart Association e si analizza il rapporto tra gli spessori non compatto (NC) e compatto (C) per ogni segmento, dove un segmento è ritenuto analizzabile se si vede chiaramente ad occhio nudo la presenza contemporanea delle due strutture (compatta e non compatta). Il segmento 17 (apice) viene di solito escluso a causa del suo valore troppo alto anche in assenza di VSNC.

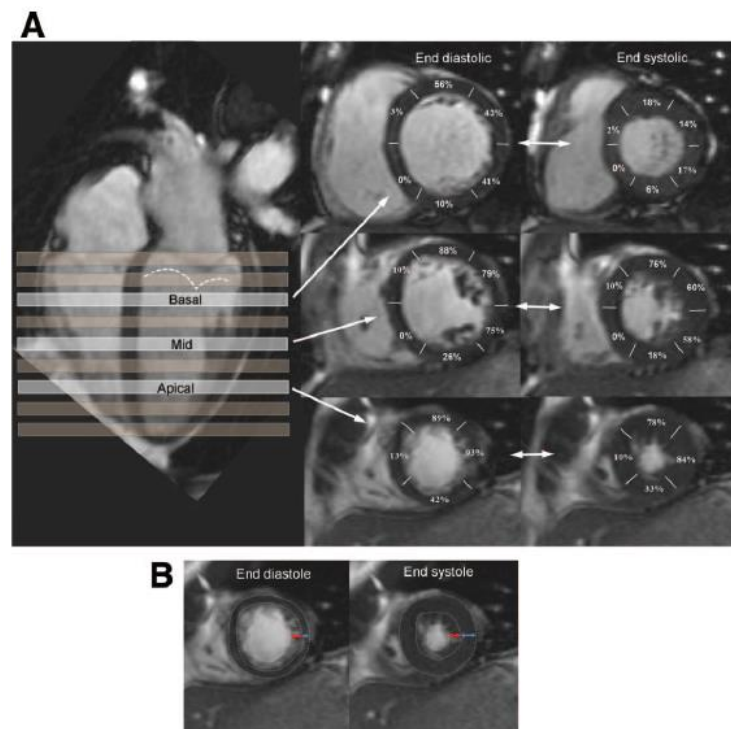


Figura 2.7 – Esempio del calcolo di spessori compatto e non compatto nei 16 segmenti ⁷(Dawson D.K. et al., 2011 p.140, bibliografia p. 101).

Le immagini analizzate sono sequenze che rappresentano il cuore in asse corto, vista a cui è più facile osservare il ventricolo sinistro e la presenza di eventuali trabecole.

Per quanto riguarda gli studi effettuati da Jacquier et al., essi hanno suggerito di applicare semplicemente i criteri ecocardiografici di Jenni et al. alle immagini di Risonanza Magnetica secondo cui viene calcolato il rapporto NC/C, in assenza di anomalie cardiache coesistenti e laddove ci sia una trabecolazione con recessi molto profondi. Viene quindi considerato diagnostico un rapporto $NC/C > 2$, calcolato questa volta su un'immagine di Risonanza Magnetica in asse corto quando risulta possibile, altrimenti utilizzando la vista in asse lungo.

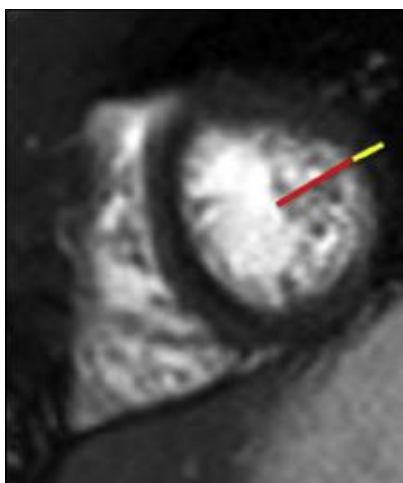


Figura 2.8 – Vista in asse corto ed in telodiastole. La linea rossa rappresenta lo strato di non compatto, mentre la linea gialla quello compatto ¹⁸(Stacey R.B. et al., 2013 p. 933, bibliografia p. 102).

Dei rapporti NC/C calcolati in ogni segmento, viene considerato quello di valore massimo per la diagnosi. L'importanza di questo studio risiede nel confronto effettuato tra l'ecocardiografia e la Risonanza Magnetica; dopo aver applicato i criteri in entrambe le tecniche, raggiunsero la conclusione che entrambe sono sicuramente utili per la diagnosi di VSNC ma la Risonanza Magnetica risulta più utile per quantificarne l'estensione.

Petersen et al. ¹⁵(Petersen S.E. et al., 2005 p.104, bibliografia p. 102) invece hanno proposto di aumentare la soglia del rapporto NC/C a 2.3, misurandolo in telodiastole ed in asse lungo. Hanno constatato che in telesistole è possibile ritenere

diagnostico un valore di NC/C pari a 2, ma nelle metodiche di MRI è più semplice quantificare le trabecole durante la fase in cui il cuore è rilassato, per cui si fa riferimento al valore 2.3 in telediastole. Questo aumento di cut-off permette di avere una soglia non troppo sensibile, in modo tale da distinguere il VSNC da minori gradi di trabecolazione in soggetti sani. La metodica applicata per i loro studi comprendeva il calcolo del rapporto NC/C su tre viste in asse lungo, in cui il segmento 17 (apice) viene escluso. Dei tre rapporti calcolati viene poi preso quello con valore massimo.

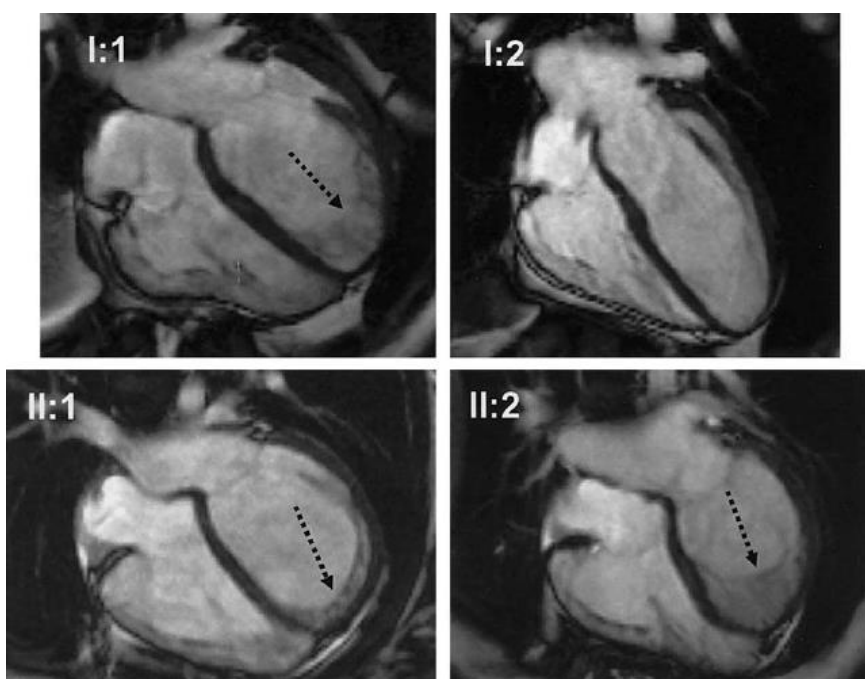


Figura 2.9 – Evidenza in quattro pazienti dello strato non compatto (freccia nera) in una vista in asse lungo in telediastole ¹⁵(Petersen S.E. et al., 2005 p.104, bibliografia p. 102).

Le tecniche sopra descritte applicano il concetto di “distanza” e quindi, in un certo senso, di “spessore” dei due strati NC e C. Nei loro studi, Papavassiliu et al. ¹⁴(Papavassiliu T. et al., 2005, bibliografia p. 102) hanno invece iniziato a parlare di massa trabecolare, mettendo in evidenza l’effetto dell’inclusione o esclusione di questa nel calcolo di volume e massa del ventricolo sinistro e

riportando di conseguenza una variazione tra i due casi: con l'inclusione della massa trabecolare si ha una diminuzione significativa del volume ventricolare sinistro, sia in telesistole che in telediastole, che non può essere trascurata.

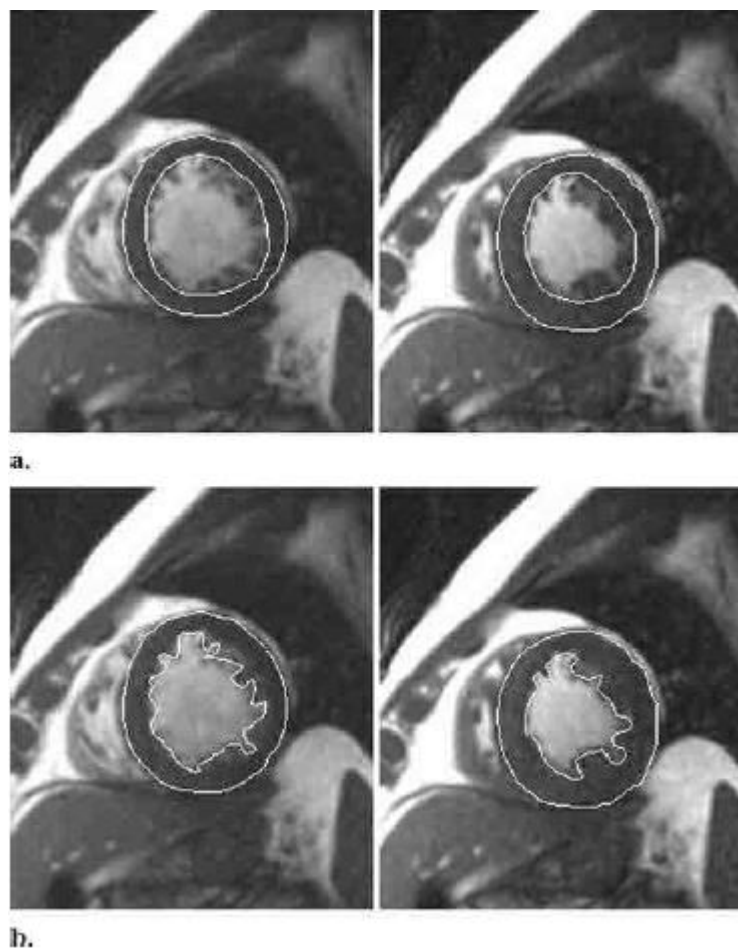


Figura 2.10 – Immagini MR in asse corto. Si evidenzia l'effetto dell'inclusione delle trabecole nel tracciare il bordo del miocardio: nelle prime due immagini (a) le trabecole vengono escluse, mentre nelle ultime due (b) vengono incluse ¹⁴(Papavassiliu T. et al., 2005 p.58, bibliografia p. 102).

Successivamente, come conseguenza degli studi sulla relazione tra trabecolazione e massa ventricolare sinistra, Jacquier ha proposto un nuovo criterio ⁹(Jacquier A. et al., 2010, bibliografia p. 101) suggerendo che quelli basati sul rapporto NC/C, essendo trasposizioni dalla tecnica ecocardiografica, ne

avessero le stesse limitazioni in termini di sensibilità eccessiva nei confronti della diagnosi di VSNC.

Sono state acquisite immagini di Risonanza Magnetica in asse corto in modo tale da non avere gap tra una slice e la successiva; dopodiché, le immagini sono state analizzate mediante un software per il calcolo dei diversi parametri utilizzando tecniche semiautomatiche di segmentazione per i contorni endocardico ed epicardico. I muscoli papillari sono stati inclusi nella massa miocardica e laddove non era possibile distinguerli sono stati trattati come trabecole. Per il calcolo della massa ventricolare sinistra compatta sono stati inclusi nel profilo miocardico anche i muscoli papillari, escludendo le trabecole; la massa totale del ventricolo sinistro è stata calcolata includendo sia muscoli papillari che trabecole:

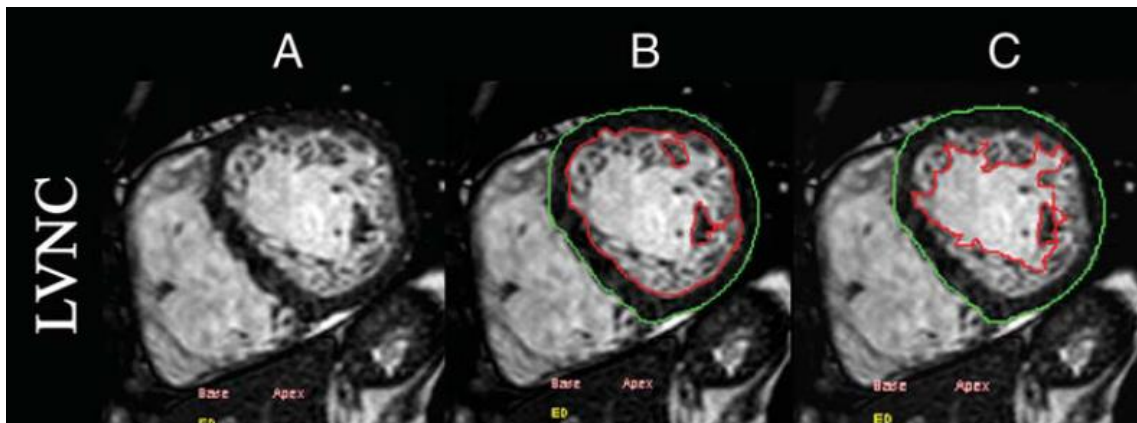


Figura 2.11 – Illustrazione del metodo per il calcolo della massa totale e trabecolare del ventricolo sinistro in un paziente con VSNC già diagnosticato. Nella prima immagine (A) viene mostrato il cuore in asse corto ed in telediastole; nella seconda immagine (B) vengono segmentati i muscoli papillari ed escluse le trabecole per il calcolo della massa compatta; nella terza immagine (C) vengono inclusi muscoli papillari e trabecole per il calcolo della massa totale del ventricolo sinistro ⁹(Jacquier A. et al., 2010 p.1100, bibliografia p. 101).

La massa trabecolare è stata ottenuta infine sottraendo quella compatta alla massa totale del ventricolo sinistro.

I risultati hanno condotto ad una soglia precisa: si ritiene diagnostico un valore di massa trabecolare superiore al 20% della massa totale del ventricolo sinistro.

Partendo dalla considerazione che pazienti in assenza di eccessiva trabecolazione risultano soddisfare i criteri correnti di Jacquier et al. e Petersen et al., mentre pazienti con chiari segni di VSNC non risultato patologici, Dawson et al.⁸(Dawson D.K. et al., 2014, bibliografia p. 101) hanno condotto un ulteriore studio partendo dai dati che avevano acquisito con una precedente indagine⁷(Dawson D.K. et al., 2011, bibliografia p. 101). Lo scopo era quello di derivare un modello predittivo in grado di stimare la probabilità di comparsa di VSNC; da questo modello hanno sviluppato un grafico clinico diagnostico per determinare dei limiti più congrui di rilevazione di VSNC, in particolare il grafico consiste in una griglia in cui le celle sono colorate di verde, giallo o rosso a seconda che la probabilità di VSNC sia, rispettivamente, minore del 15%, compresa tra 15 e 50% o maggiore del 50%.

		Apical		
Basal	Mid-cavity	<1	1 to 2	>2
≤0.5	<0.6	Green	Green	Green
	0.6 to 1.8	Green	Green	Red
	>1.8	Yellow	Red	Red
>0.5	<0.6	Green	Green	Yellow
	0.6 to 1.8	Green	Yellow	Red
	>1.8	Red	Red	Red

Key:

<15%

15 to 50%

>50%

Figura 2.12 – Tabella utilizzata per la predizione di VSNC in base alle misure di NC/C effettuate a fine diastole e su immagini in asse corto⁸(Dawson D.K. et al., 2014, bibliografia p. 101). Sono evidenziati i criteri di inclusione in ciascun range relativi a fette basali, medie ed apicali.

I risultati che hanno ottenuto sono stati confrontati con il criterio di Petersen ($NC/C \geq 2.3$), mostrando una congruenza nel 74% dei casi.

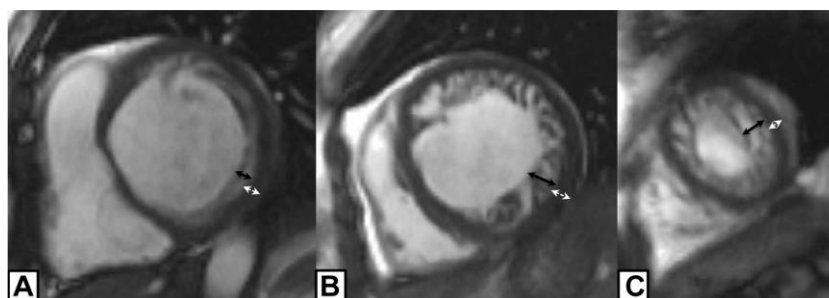


Figura 2.13 – Esempio di paziente con rapporto NC/C pari a 1.4 nella fetta basale (A), 1.9 nella fetta media (B) e 2 nella fetta apicale (C) ⁸(Dawson D.K. et al., 2014, bibliografia p. 101).

Da questo studio emerge quindi il grosso problema relativo all'assenza di uno standard diagnostico definitivo, come si può vedere dall'esempio mostrato nell'immagine precedente in cui il paziente non risulta patologico secondo il criterio di Petersen, mentre lo è per il modello sviluppato da Dawson.

Un'altra metodica, piuttosto recente, prende invece in considerazione il calcolo della geometria frattale: si ipotizza che la misura della dimensione frattale (FD) dell'orlo endocardico possa essere non solo un parametro per identificare un pattern trabecolare anomalo, quindi il VSNC, ma anche un indice per valutarne la gravità ⁴(Captur G. et al., 2013, bibliografia p. 100). Infatti, poiché nei casi di VSNC l'eccessiva trabecolazione genera delle elevate irregolarità nel contorno endocardico, dall'analisi frattale risulterà un indice FD molto più alto rispetto ai casi di cuori normali ed inoltre il suo valore ne mostrerà la criticità.

Per un insieme frattale, dove per insieme frattale si intende una struttura indipendente dalla scala con cui si osserva, il range di valori FD è dettato dalla sua dimensione topologica. Per quanto riguarda il contorno endocardico, essendo rappresentato in due dimensioni avrà sicuramente un FD maggiore di 1 dato che si tratta di un oggetto bidimensionale; ma, poiché non riempie del tutto lo spazio

bidimensionale, sarà anche minore di 2. Per cui il valore FD del contorno endocardico sarà un numero razionale positivo, di valore:

$$1 \leq FD \leq 2$$

Lo studio di Captur et al. si è basato su immagini in telediastole ed in asse corto. L'analisi frattale è divisa in più step:

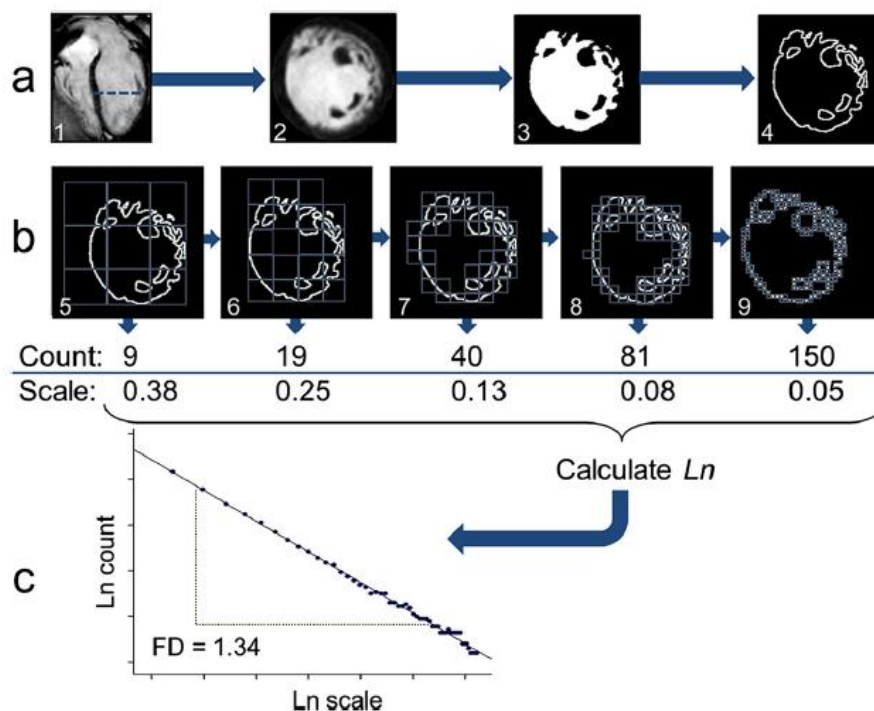


Figura 2.14 – Illustrazione del processo per il calcolo di FD ⁴(Captur G. et al., 2013 p.3, bibliografia p. 100).

Per prima cosa, l'immagine (o la ROI) viene binarizzata utilizzando un algoritmo a soglia automatico; dopodiché viene estratto il contorno dell'endocardio applicando l'operatore di Sobel ed infine si calcola l'indice FD con un metodo di box-counting. Questo metodo consiste nel posizionare sul contorno trovato una griglia quadratica con maglie di lato noto e nel contare le maglie in cui sono presenti pixel di valore diverso da 0 (ovvero i pixel di contorno, mentre i pixel

dello sfondo hanno valore pari a 0) diminuendo di volta in volta la dimensione delle maglie, fino ad arrivare ad un minimo che in questo studio è stato posto pari a 2 pixel. Man mano che si procede con il calcolo, il numero di celle contenenti pixel di contorno diminuisce esponenzialmente e l'esponente è equivalente al valore di FD.

Al termine dell'analisi si avrà un valore di FD calcolato per ogni fetta.

Con lo sviluppo delle tecniche ionizzanti nel campo diagnostico, la Tomografia Computerizzata Multidetettore (MDCT) viene sempre più utilizzata per la valutazione di diverse patologie cardiovascolari. In particolare per quanto riguarda il VSNC, gli studi effettuati da Melendez-Ramirez et al.¹²(**Melendez-Ramirez G. et al., 2012, bibliografia p. 102**) hanno mostrato come in MDCT un rapporto $NC/C \geq 2$ (in asse corto ed in telediastole) in 2 o più segmenti miocardici (in accordo al modello a 17 segmenti dell'AHA) rappresenti un valore diagnostico.

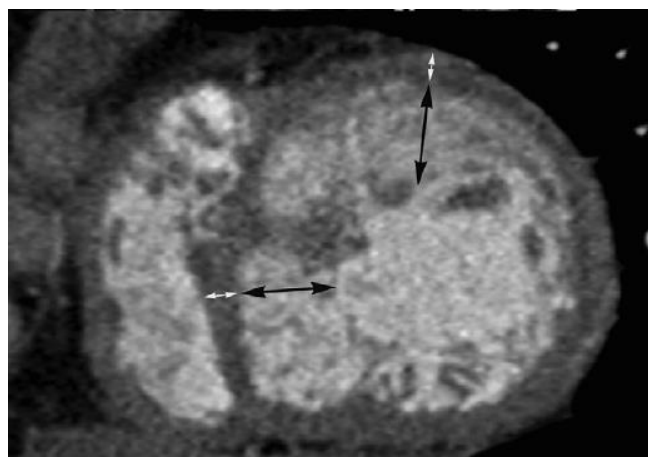


Figura 2.15 – Immagine MDCT in asse corto ed in telediastole, con evidenza dei due spessori NC (freccia nera) e C (freccia bianca)¹²**Errore. Il segnalibro non è definito.**(Melendez-Ramirez G. et al., 2012 p.349, bibliografia p. 102).

2.3 Obiettivo del lavoro di tesi

Ad oggi, quindi, ci sono diverse tecniche per diagnosticare il VSNC con sensibilità e specificità piuttosto alte. Si tratta di una strada che non è stata ancora percorsa interamente, per cui il futuro prevede certamente un'evoluzione continua, di pari passo con le tecniche di imaging, con lo scopo di avere un quadro diagnostico sempre più chiaro.

Lo scopo di questo lavoro di tesi è stato quello di sviluppare un algoritmo per l'analisi di immagini di Risonanza Magnetica per il calcolo degli indici riportati nella Tabella 1.1, utilizzando tecniche semiautomatiche di segmentazione in modo tale da rendere le misure affidabili e ripetibili.

	JACQUIER A.	PETERSEN S.	CAPTUR G.
Indici	$MNC \geq 20\%$ di MLV	$NC/C \geq 2.3$	DFOE molto alto

Tabella 2.1 – Riassunto dei criteri diagnostici per VSNC in Risonanza Magnetica.

Dove:

- MNC: massa non compatta
- NC/C: rapporto tra miocardio non compatto e compatto
- DFOE: dimensione frattale dell'orlo endocardico

CAPITOLO 3

Analisi delle Immagini

3.1 Introduzione

Il lavoro di tesi ha previsto l'implementazione in linguaggio IDL dei principali metodi trovati in letteratura e discussi precedentemente.

Il dato fondamentale di partenza è sicuramente l'immagine di Risonanza Magnetica, sui cui è stata eseguita tutta l'analisi. Le immagini MRI sono acquisite e salvate in formato DICOM secondo diverse visuali, che in gergo vengono chiamate *viste*. La vista utilizzata negli studi trovati in letteratura è quella del cuore in asse corto, in cui il cuore viene visto secondo la sua sezione più corta (cioè lateralmente) e diviso in diverse fette, ognuna delle quali è registrata in un'immagine in scala di grigi, distanziate in modo tale da ricoprire l'intero volume del paziente.

Per lo sviluppo dei metodi diagnostici di VSNC, le immagini sono state studiate mediante tecniche di segmentazione semi-automatiche per estrarre i bordi endocardico ed epicardico. Infatti, il software utilizzato per l'analisi fornisce tutti gli strumenti necessari per il tracciamento di questi contorni che, insieme alla selezione delle aree trabecolari individuate, costituiscono il set di dati di partenza di tutto lo studio. La figura seguente mostra un esempio di utilizzo di Hippo Software:

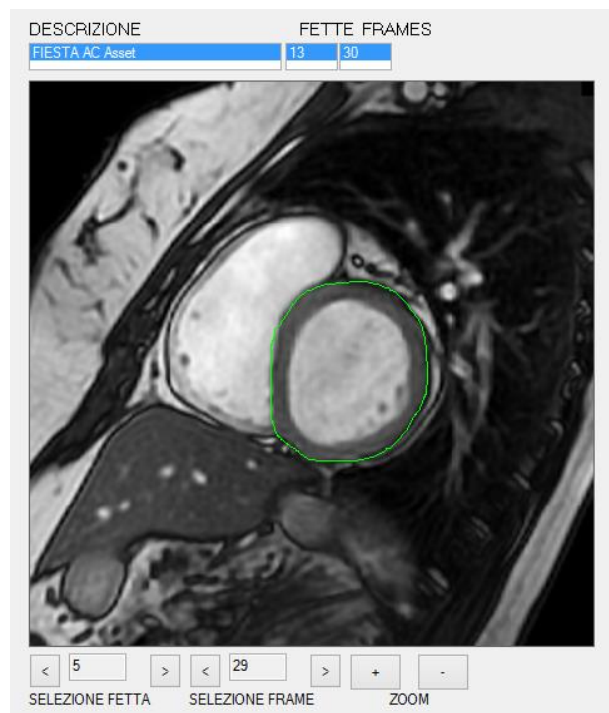


Figura 3.1 – Esempio di bordo epicardico, tracciato sulla fetta numero 5. Il frame in questo caso è il 29 e corrisponde all’istante di tempo in cui il ventricolo sinistro è al massimo della sua dilatazione (telediastole).

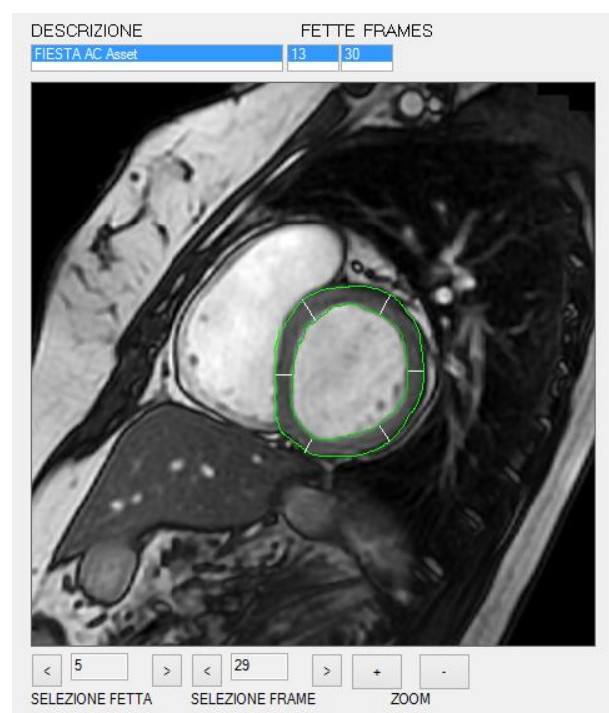


Figura 3.2 – Esempio di tracciamento di entrambi i bordi: epicardico ed endocardico. La divisione in segmenti (in bianco) segue la segmentazione dell’AHA.

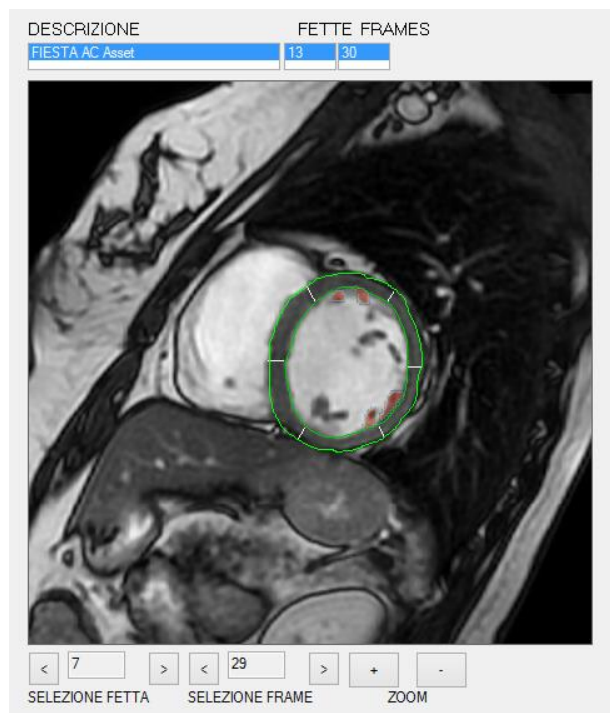


Figura 3.3 – Esempio di immagine con selezione delle trabecole (in rosso).

A partire dalla loro definizione grafica, questi tre oggetti (i due contorni più le aree trabecolari) vengono elaborati a livello di codice IDL per il calcolo dei diversi indici attraverso un algoritmo sviluppato ad hoc.

Per quanto riguarda la selezione delle aree trabecolari, ci sono fondamentalmente due approcci diversi: aggiungere le trabecole al miocardio compatto (metodo per addizione), così come mostrato nell'immagine precedente, oppure tracciare il contorno endocardico includendo le aree trabecolari (metodo per sottrazione).

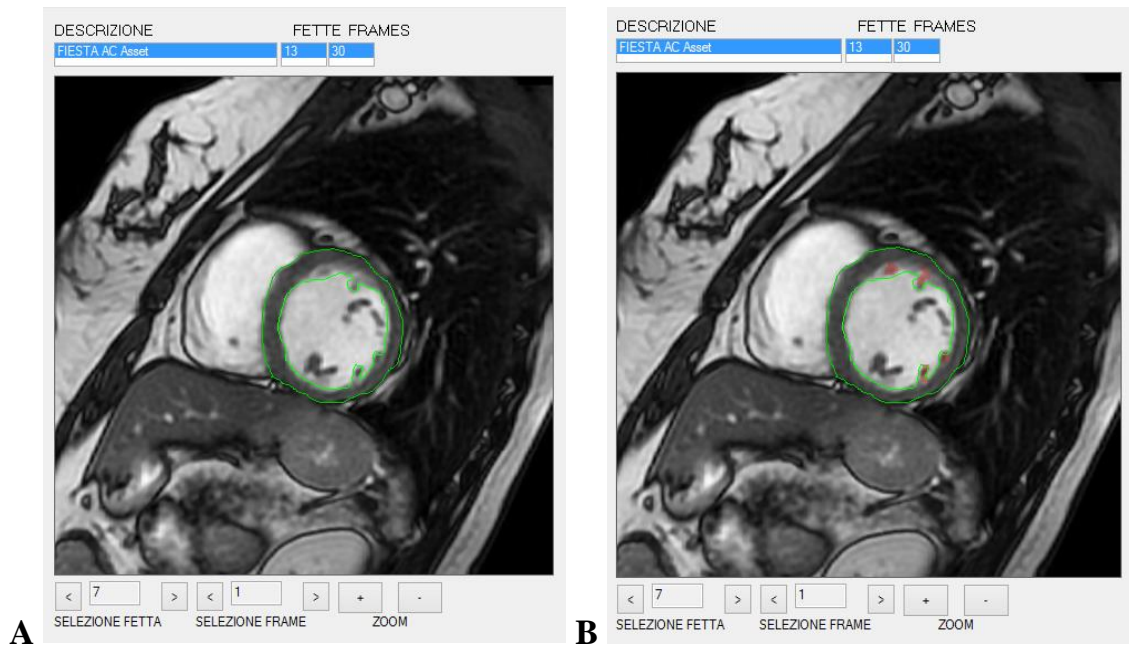


Figura 3.4 – Esempio del metodo di sottrazione per la selezione delle trabecole: (A) tracciamento del bordo endocardico, includendo le aree trabecolari; (B) selezione delle trabecole (in rosso) all'interno del contorno verde.

In questo modo si ottiene direttamente il miocardio totale, compatto più non compatto, ma si rischia di includere anche tessuti diversi da quello muscolare (ad esempio il sangue, cioè quelle zone grigio chiaro attorno ad alcune trabecole) sovrastimando quindi la quantità di miocardio compatto. Inoltre, il metodo può risultare piuttosto scomodo data la necessità di dover seguire il profilo trabecolare durante il tracciamento dell'endocardio, che richiede più tempo ed attenzione. Per questi motivi il metodo utilizzato per il lavoro di tesi è stato quello per addizione, in cui si segmenta il miocardio compatto e si aggiunge successivamente quello non compatto.

3.2 Il metodo di Jacquier

Il criterio di Jacquier è l'unico criterio globale presente in letteratura, nato principalmente per applicazioni a immagini ecocardiografiche e successivamente trasposto su immagini di Risonanza Magnetica Cardiaca. Si basa sul calcolo del rapporto tra la massa di miocardio non compatto e quella del miocardio totale; questo rapporto, come descritto in precedenza, viene considerato indice di VSNC se maggiore di 0,2.

Nell'algoritmo l'analisi viene effettuata sui pixel delle maschere costruite a partire dai contorni tracciati sulle immagini, un contorno per l'endocardio ed uno per l'epicardio, e dall'area delle trabecole anch'essa selezionata sulle immagini. Il primo passo, quindi, è quello di ottenere queste tre maschere: una volta tracciati i suddetti contorni, questi vengono salvati in memoria come liste di punti; da questi punti è possibile costruire delle ROI (Region Of Interest) utilizzando apposite funzioni IDL. Una volta ottenute le ROI, si binarizzano ottenendo le relative maschere.



Figura 3.5 – Esempio di maschere binarie costruite a partire dal tracciamento del contorno endocardico e del contorno epicardico (rispettivamente A e B) e una maschera binaria costruita sulla selezione delle aree occupate dalle trabecole (immagine C).

Una volta ottenute le singole maschere, la sottrazione tra la maschera epicardica e quella endocardica permette di ottenere l'intero miocardio. In particolare, questa maschera rappresenterà proprio il miocardio compatto.



Figura 3.6 – Sottrazione tra una maschera epicardica ed una endocardica.

Il calcolo della massa miocardica totale viene effettuato contando i pixel diversi da 0 (quindi i pixel bianchi) nella maschera ottenuta sommando quella del miocardio e quella delle trabecole mediante un OR logico; il calcolo della massa trabecolare risulta invece dal risultato del contatore sui pixel diversi da 0 nella maschera delle trabecole.



Figura 3.7 – Esempio di maschera miocardica totale, derivata dalla somma della maschera del miocardio compatto e di quella delle trabecole.

La procedura viene effettuata su tutte le maschere a disposizione, cioè quelle relative a tutti i contorni tracciati su un set di immagini; infine vengono calcolate la massa trabecolare e la massa miocardica globali, ovvero relative a tutto il ventricolo sinistro, sommando tutti i contributi. Il rapporto tra le due masse rappresenta l'indice di Jacquier, espresso in percentuale.

$$Jacquier = \frac{massa\ trabecolare}{massa\ totale} \times 100$$

Con questa implementazione è quindi possibile avere anche la percentuale di massa trabecolare rispetto alla massa miocardica totale in tutte le immagini. È presente inoltre una routine che permette di calcolare la fetta di tipo basale, media ed apicale in cui è presente la percentuale massima tra tutte le basali, medie ed apicali.

NC/TOT PERCENTAGE MAX IN BASAL - MEDIUM - APICAL SLICE	
Basal Slice:	
- Percentage:	6.60592%
- Non compact Area:	76.4648 mm ²
- Total Area:	1157.52 mm ²
Medium Slice:	
- Percentage:	27.9570%
- Non compact Area:	297.070 mm ²
- Total Area:	1062.60 mm ²
Apical Slice:	
- Percentage:	39.2137%
- Non compact Area:	341.895 mm ²
- Total Area:	871.875 mm ²

Figura 3.8 – Una parte del referto generato dal software che mostra un esempio di percentuali massime trovate nei tre tipi di fetta, con le misure delle rispettive aree in mm².

Un altro dato interessante riguardo le misure percentuali è quello relativo ai valori trovati nei singoli segmenti. Utilizzando infatti il modello a 17 segmenti dell' AHA ⁵(**Cerqueira M.D. et al., 2002, bibliografia p. 100**), è possibile trovare la percentuale di non compatto in ciascun segmento (escludendo il numero 17, così come indicato negli studi in letteratura). La maschera del miocardio totale (compatto più non compatto) viene suddivisa in segmenti e, implementando la stessa tecnica utilizzata per calcolare la percentuale totale, si calcola il rapporto valutando sempre il numero di pixel diversi da 0. Una volta ottenute le percentuali in ogni segmento ed in ogni fetta, una routine calcola il segmento con il valore più alto tra tutti quelli dello stesso tipo (quindi tra tutti i

segmenti di tipo Basal Anterior, tra tutti quelli di tipo Basal Anteroseptal, e così via).

Si ottiene, infine, una parte del referto in cui sono riportati tutti i valori di percentuale massima in tutti i 16 segmenti, come viene mostrato in un esempio qui di seguito.

NC/TOTAL PERCENTAGE MAX FOR EACH SEGMENT	
17 Sector Model	
Basal Anterior	0.000000%
Basal Anteroseptal	0.000000%
Basal Inferoseptal	0.000000%
Basal Inferior	12.7660%
Basal Inferolateral	22.6496%
Basal Anterolateral	9.13706%
Mid-cavity Anterior	30.0813%
Mid-cavity Anteroseptal	4.97238%
Mid-cavity Inferoseptal	18.0233%
Mid-cavity Inferior	54.3071%
Mid-cavity Inferolateral	35.7955%
Mid-cavity Anterolateral	33.9207%
Apical Anterior	36.3636%
Apical Septal	41.5385%
Apical Inferior	36.3265%
Apical Lateral	53.0945%

Figura 3.9 – La parte del referto di VSNC in cui vengono indicate le percentuali massime in ogni segmento.

3.3 Misure lineari: il criterio di Petersen

Mentre le misure espresse in percentuale viste in precedenza sono svincolate dalle unità di misura, il criterio di Petersen è legato al concetto di “distanza” ed implicitamente alle misure in mm². Sebbene dal punto di vista medico non sia del

tutto corretto parlare di distanza compatta e distanza non compatta, questi risultano concetti utili per esprimere il metodo lineare descritto da Petersen et al.

Il metodo standard che utilizzano i radiologi per il calcolo dell'indice di Petersen consiste nell'individuare ad occhio la zona in cui è presente una quantità maggiore di miocardio non compatto e misurare, tramite programmi di analisi di immagini (come ad esempio ImageJ o altri software che hanno dei tools di misura adatti), la distanza che intercorre tra il punto di inizio della zona non compatta ed il punto di fine. La stessa cosa viene fatta per misurare l'estensione della zona di miocardio compatto ed infine viene fatto il rapporto tra le due quantità.

Per quanto riguarda l'algoritmo sviluppato, esso analizza la maschera complessiva del miocardio compatto e non compatto dividendo l' "anello" miocardico in un numero predefinito di settori, definiti come la regione compresa tra i due archi ottenuti intersecando il bordo interno ed esterno del miocardio con due raggi partenti dal centro della maschera miocardica e separati da un angolo noto.

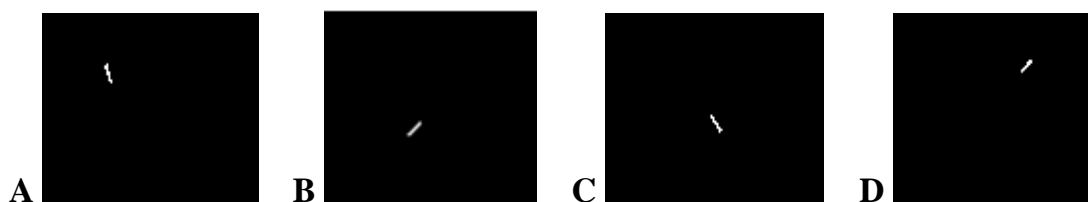


Figura 3.10 – Esempi di settori ricavati da diversi punti dell'anello miocardico: (A) settore numero 15, (B) settore numero 55, (C) settore numero 80, (D) settore numero 115.

Per ottimizzare la loro costruzione, il numero di settori è posto pari a 120 ed il passo angolare utilizzato è di 3° ; in questo modo i settori seguono perfettamente la curva dell'anello, dando una buona discretizzazione della maschera miocardica.

Di tali settori angolari è nota l'estensione in mm, poiché essi sono un insieme di pixel di cui è nota la dimensione; questa dimensione è infatti reperibile dalle informazioni associate ad immagini in formato DICOM. Per cui i raggi calcolati rappresentano idealmente le misure lineari che effettuerebbe il radiologo. Al termine di questa discretizzazione si ha un numero ben preciso di settori miocardici per ogni fetta, ognuno dei quali è rappresentato anch'esso da una maschera binaria.

A questo punto, la routine confronta ogni singolo settore di una fetta con la maschera delle trabecole relativa alla stessa fetta con un AND logico; laddove ci sono pixel in comune alle due maschere, questi vengono contati.

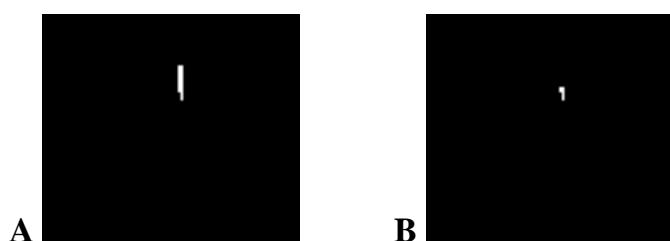


Figura 3.11 – Esempio di raggio ricavato dalla discretizzazione della maschera del miocardio totale (A) e la relativa porzione di non compatto (B).

Una volta noti il numero di pixel della porzione di settore non compatto, è possibile ricavare la misura dell'area in mm² secondo la semplice formula:

$$NC_{mm^2} = n^{\circ} \text{ pixel} \times \text{dimensione pixel lungo } x \text{ (mm)} \times \\ \times \text{dimensione pixel lungo } y \text{ (mm)}$$

Come spesso accade, le due dimensioni di un pixel sono uguali e si potrebbe elevare al quadrato una di esse; ma, per non perdere di generalità, si considerano sempre entrambi i valori.

In letteratura, però, vengono considerano le misure di non compatto espresse in grammi, per la maggior parte delle volte; per cui va effettuata un'ulteriore

conversione. Considerando che la densità del muscolo è pari a 1,024 g/cm³, si ha la seguente formula di conversione:

$$NC_{grammi} = NC_{mm^2} \times \text{dimensione pixel lungo } z \text{ (mm)} \times \frac{1,024}{1000} \text{ (g/mm}^3\text{)}$$

Per quanto riguarda la misura del compatto, essa viene calcolata tramite differenza di raggio totale e raggio non compatto.

Si hanno quindi a disposizione un numero di rapporti NC/C pari al numero di settori ricavati dalla maschera miocardica. La stessa procedura viene effettuata su tutte le fette a disposizione e, per ogni fetta, viene calcolato il valore massimo del rapporto NC/C relativo ad ogni segmento. La routine, infatti, raggruppa i settori angolari per formare i 16 segmenti (6 per le fette di tipo basale, 6 per le medie e 4 per le apicali) e per ogni gruppo estrae il valore massimo.

Il numero di settori è stato scelto pari a 120 in modo tale da poterli raggruppare sia in 6 che in 4 segmenti più grandi:



Figura 3.12 – Esempio di segmenti composti a partire dai settori angolari.

Nel referto generato a fine analisi, è presente una sezione relativa proprio ai risultati ottenuti da queste misure; in particolare, vengono salvati su file i valori di non compatto massimi trovati tra tutte le fette e per ogni segmento, con le relative misure di compatto e di NC/C. Un esempio viene mostrato qui di seguito.

NC MAX FOR EACH SEGMENT AND RELATIVE RATIO-PETERSEN NC/C (mm2)			
17 Sector Model			
Segment	Non Compact	Compact	Ratio NC/C
Basal Anterior	0.000000	10.0000	0.000000
Basal Anteroseptal	0.000000	10.7500	0.000000
Basal Inferoseptal	0.000000	9.25000	0.000000
Basal Inferior	5.42308	4.50000	1.20513
Basal Inferolateral	6.26667	4.50000	1.39259
Basal Anterolateral	3.96429	5.50000	0.720779
Mid-cavity Anterior	6.87500	5.50000	1.25000
Mid-cavity Anteroseptal	5.96250	6.00000	0.993750
Mid-cavity Inferoseptal	5.50000	6.50000	0.846154
Mid-cavity Inferior	10.5000	5.00000	2.10000
Mid-cavity Inferolateral	9.51923	3.50000	2.71978
Mid-cavity Anterolateral	6.77778	3.00000	2.25926
Apical Anterior	8.36111	3.00000	2.78704
Apical Septal	8.60000	2.50000	3.44000
Apical Inferior	7.03125	3.50000	2.00893
Apical Lateral	8.25000	4.00000	2.06250

Figura 3.13 – Parte del referto di analisi VSNC che mostra i valori massimi di NC per ogni segmento, con le rispettive misure di C e di NC/C in mm².

Subito dopo, scorrendo il file verso il basso, si trovano anche i valori massimi di rapporto NC/C per ogni segmento con le relative misure di non compatto e compatto:

RATIO-PETERSEN NC/C FOR EACH SEGMENT AND RELATIVE NC (mm2)			
Segment	Ratio NC/C	Non Compact	Compact
Basal Anterior	0.000000	0.000000	10.0000
Basal Anteroseptal	0.000000	0.000000	10.7500
Basal Inferoseptal	0.000000	0.000000	9.25000
Basal Inferior	1.20513	5.42308	4.50000
Basal Inferolateral	1.39259	6.26667	4.50000
Basal Anterolateral	0.720779	3.96429	5.50000
Mid-cavity Anterior	1.25000	6.87500	5.50000
Mid-cavity Anteroseptal	0.993750	5.96250	6.00000
Mid-cavity Inferoseptal	1.28125	5.12500	4.00000
Mid-cavity Inferior	2.46635	9.86539	4.00000
Mid-cavity Inferolateral	2.71978	9.51923	3.50000
Mid-cavity Anterolateral	2.25926	6.77778	3.00000
Apical Anterior	2.80000	7.00000	2.50000
Apical Septal	3.44000	8.60000	2.50000
Apical Inferior	2.00893	7.03125	3.50000
Apical Lateral	2.06250	8.25000	4.00000

Figura 3.14 – Parte del referto di analisi VSNC che mostra i valori massimi di NC/C trovati per ogni segmento e le rispettive misure di NC e C in mm².

Questa distinzione permette di scegliere su cosa basare la diagnosi: sul massimo valore di non compatto oppure sul massimo rapporto NC/C.

Infine, vengono visualizzati anche il massimo valore di NC/C e di non compatto tra tutti i segmenti e tra tutte le fette, effettuando la stessa distinzione per il motivo sopra spiegato.

PETERSEN MAX (NC/C):	3.44000	with respective non compact =	8.60000 mm2
		and compact =	2.50000 mm2
NON COMPACT MAX:	11.2125 mm2	with respective compact =	5.50000 mm2
		and ratio NC/C =	2.03864

Figura 3.15 – Parte del referto di analisi LVNC che mostra gli indici massimi trovati comparando i valori in tutte le fette.

Così come descritto nello studio di Petersen et al., anche in questa analisi non viene preso in considerazione il segmento 17 (apice).

Riportando su un grafico il numero di settori angolari in ascisse ed il valore di NC/C per ognuno di essi, si ottiene la distribuzione dell'indice di Petersen su tutto il miocardio per ogni fetta. Un esempio viene mostrato nell'immagine seguente.

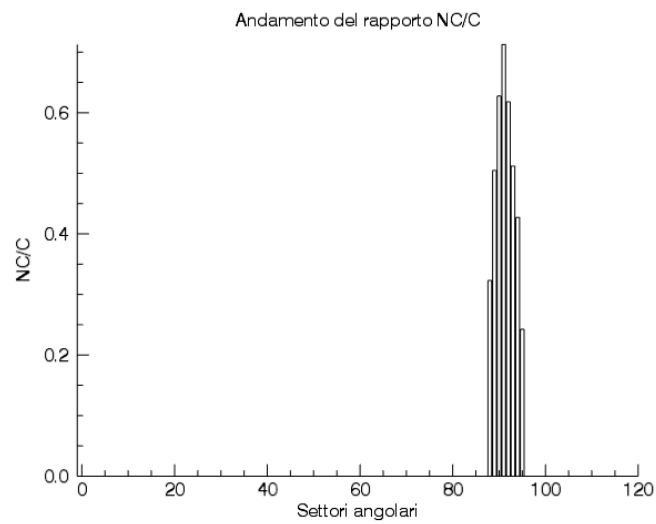


Figura 3.16 – Grafico dei valori assunti dall'indice di Petersen su tutti i 120 settori angolari per una fetta di tipo basale.

Se in ordinata si riporta invece il solo miocardio non compatto, si ottiene la distribuzione di quest'ultimo su ogni segmento:

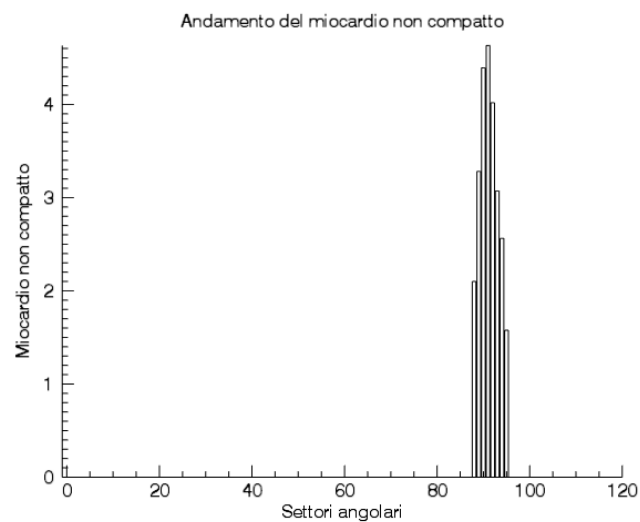


Figura 3.17 – Grafico dell'andamento di non compatto per una fetta di tipo basale.

Si nota come il non compatto sia presente solo negli ultimi settori, in particolare tra il numero 80 ed il 100, che corrispondono al segmento basale infero-laterale. Inoltre, come è facilmente intuibile, si vede che l'andamento di miocardio non compatto è lo stesso di quello del rapporto di NC/C.

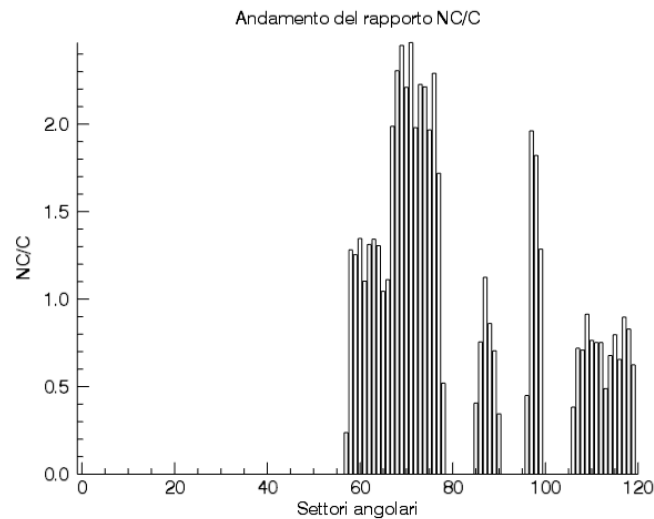


Figura 3.18 – Grafico dei valori assunti dall'indice di Petersen su tutti i 120 settori angolari per una fetta di tipo medio.

In questo altro grafico, in cui viene mostrato l'andamento del rapporto NC/C su una fetta media, si nota l'aumento della quantità di non compatto rispetto alla fetta basale. Anche qui è presente non compatto maggiormente negli ultimi settori.

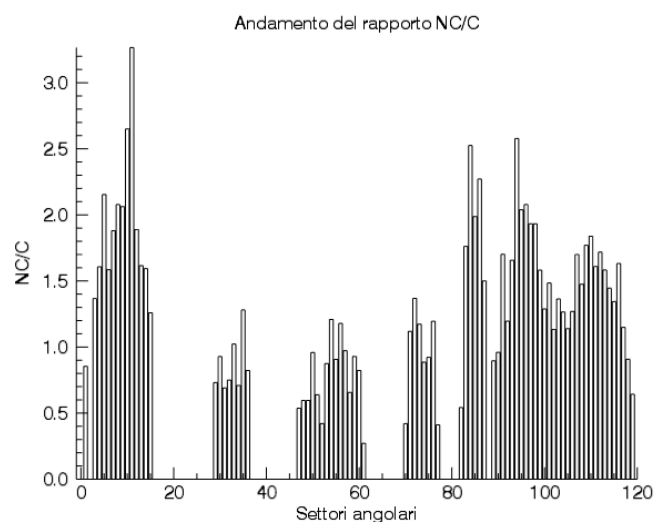


Figura 3.19 – Grafico dei valori assunti dall'indice di Petersen su tutti i 120 settori angolari per una fetta di tipo medio.

Il terzo grafico rappresenta i valori di NC/C su una fetta apicale, mostrando la presenza di non compatto in un numero nettamente superiore di settori. In questo caso, quindi si ha non compatto in tutti i 4 segmenti, in misura ovviamente variabile.

Visualizzando la distribuzione di non compatto su tutte le fette, si ottiene il seguente grafico:

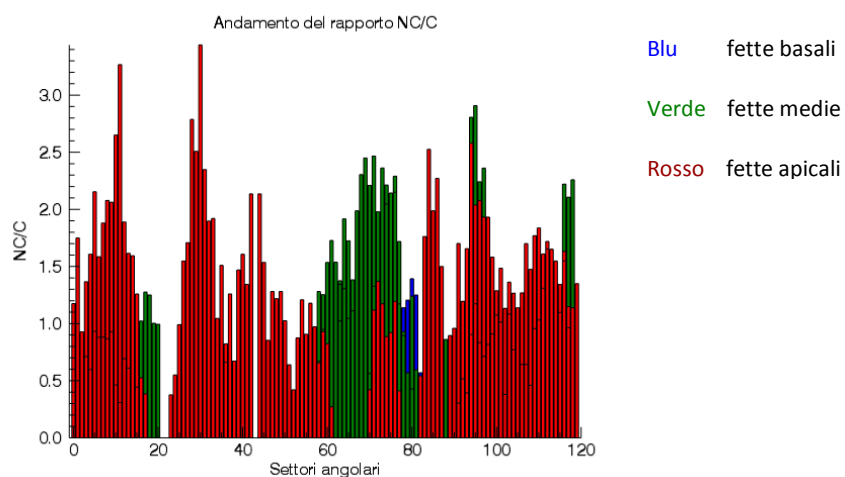


Figura 3.20 – Grafico dell'andamento di NC/C su tutto il ventricolo sinistro.

Dall'istogramma che rappresenta tutti i valori di NC/C si vede come effettivamente i valori di questo indice siano maggiori nelle fette di tipo apicale, così come è stato trovato nei diversi studi in letteratura. I picchi di NC/C rappresentano i valori massimi presenti anche nel referto di VSNC stampato dal software.

3.4 Dimensione frattale

Per quanto riguarda il metodo che ricava la dimensione frattale del miocardio, l'implementazione segue di pari passo la tecnica descritta negli studi presenti in letteratura effettuati da Captur et al. ³(Captur G. et al., 2014) e ⁴(Captur G. et al., 2013).

Il primo passo prevede l'estrazione della porzione relativa al ventricolo sinistro dalle immagini di Risonanza Magnetica Cardiaca, acquisite con vista in asse corto. In particolare, la finestra utilizzata per la selezione del ventricolo è pari a 96×96 pixel e viene applicata a partire dal contorno tracciato sull'endocardio.

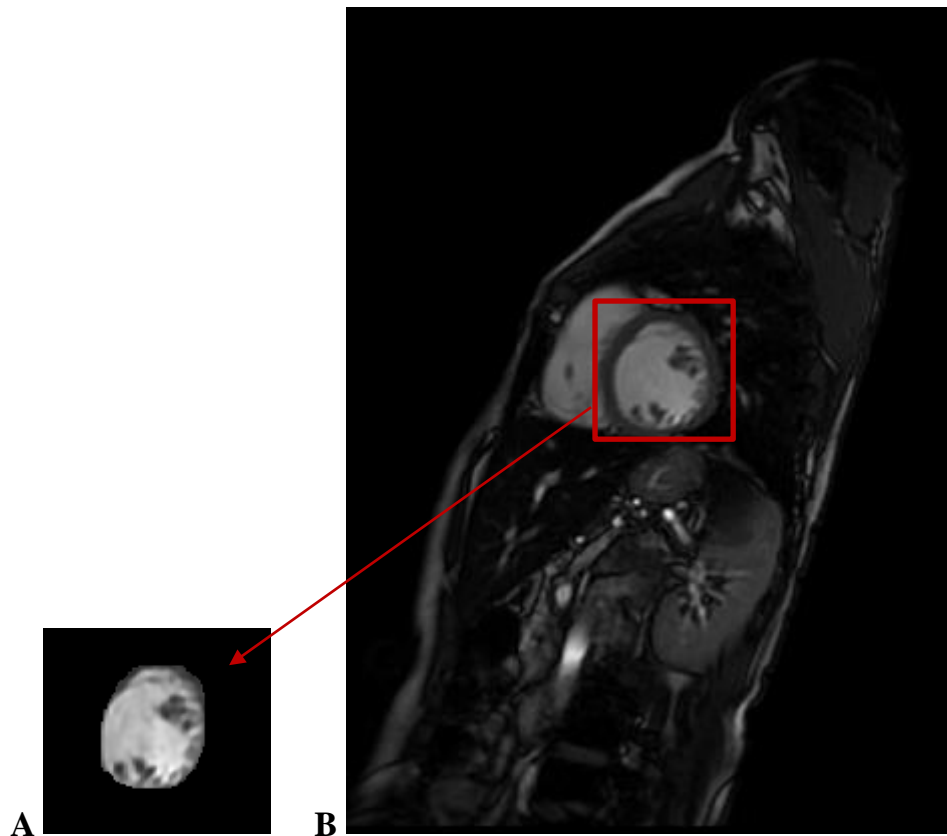


Figura 3.21 – Esempio di una selezione del ventricolo sinistro (A) a partire da un'immagine MRI cardiaca in asse corto (B).

In questo modo si ha un'immagine in scala di grigi che raffigura il solo ventricolo sinistro; in particolare, l'immagine è relativa alla cavità ventricolare, includendo le eventuali trabecole che si estendono al suo interno. Una volta ottenuta questa immagine, si effettua la segmentazione di tessuto muscolare e cavità ventricolare utilizzando un algoritmo di clustering, il *k-means*; questo algoritmo permette di suddividere un qualsiasi insieme in k gruppi in base alle caratteristiche degli oggetti che lo compongono. E' un algoritmo iterativo, che prevede i seguenti passi principali:

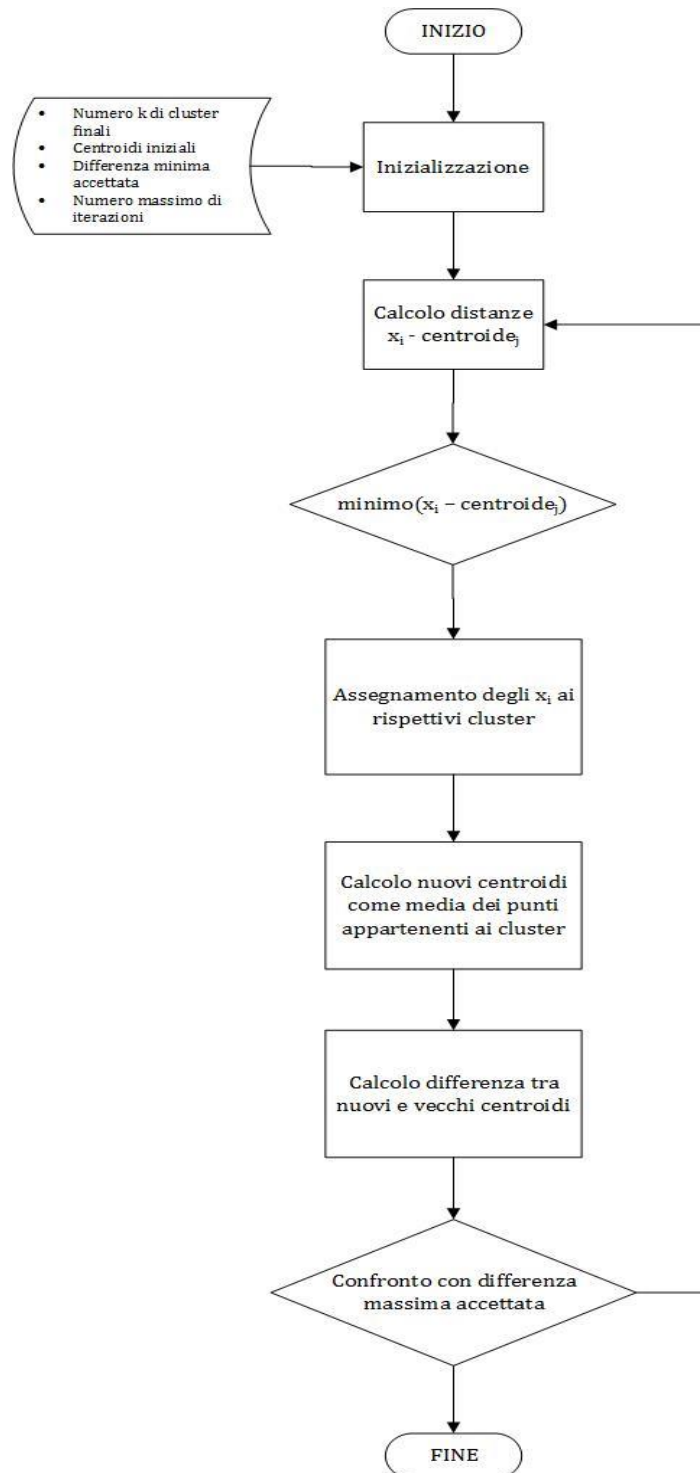


Figura 3.22 – Diagramma di flusso dell’algoritmo k-means.

L’algoritmo viene utilizzato con un’implementazione che prevede due insiemi ($k = 2$): uno contenente i pixel appartenenti alla struttura trabecolare ed uno

contenente il resto dei pixel. La divisione in insiemi (cluster) viene effettuata sulla base dei centroidi: i valori iniziali dei centroidi, infatti, sono:

$$centroide_1 = 1$$

per quanto riguarda il cluster che conterrà i pixel grigio chiaro (interno del ventricolo) e:

$$centroide_2 = \max(pixel_i)$$

per il cluster che conterrà i pixel grigio scuro (trabecole), dove i pixel i -esimi sono i pixel dell'immagine che raffigura il solo ventricolo sinistro.

Una volta inseriti i parametri iniziali, l'algoritmo inizia con il calcolo delle distanze, in termini di livelli di grigio, tra i pixel dell'immagine ed i centroidi:

$$pixel_i - centroide_j$$

Dove i è il numero di pixel dell'immagine e j è il numero di centroidi, cioè il numero di cluster (quindi uguale a k). Una volta ottenuta la differenza tra tutti i pixel dell'immagine ed il primo centroide e quella tra i pixel ed il secondo centroide, l'appartenenza ad uno o ad un altro cluster sarà determinata dal calcolo del minimo tra le due differenze:

$$\min(pixel_i - centroide_1; pixel_i - centroide_2)$$

I pixel più vicini al valore 1 verranno inseriti nel primo cluster, mentre gli altri saranno contenuti nel secondo. A questo punto vengono aggiornati i valori dei centroidi, calcolando la media dei valori dei pixel contenuti in ciascuno dei due cluster.

$$nuovo_centroide_1 = \frac{\sum_{i=0}^{N1} pixel_i}{N1}$$

$$nuovo_centroide_2 = \frac{\sum_{i=0}^{N2} pixel_i}{N2}$$

Dove $N1$ e $N2$ sono, rispettivamente, il numero di pixel appartenenti al cluster 1 ed il numero dei pixel appartenenti al cluster 2.

La differenza tra i nuovi valori e quelli iniziali rappresenta il parametro di stop dell'algoritmo. Se questa raggiunge il valore desiderato inserito tra i parametri di inizializzazione, allora l'algoritmo si ferma perché ha trovato la divisione ottima. In questo caso, il parametro di stop è:

$$\Delta_{centroidi} = \frac{\max(pixel_i)}{2}$$

Questo valore infatti ottimizza il riconoscimento delle trabecole dal resto dell'immagine.

Nel caso in cui non venga mai raggiunto il valore di differenza ottima, l'algoritmo si ferma dopo un numero N di iterazioni, scelto all'inizializzazione dell'algoritmo ed in questo caso pari a 1500.

Il tempo di convergenza estremamente breve ed il risultato consistente hanno reso possibile l'implementazione del k-means in questo ambito.

Al termine dell'algoritmo si ottengono i valori dei centroidi che permettono una divisione ottima dei pixel dell'immagine. Una volta ottenuti questi valori, quindi, si procede al clustering vero e proprio, applicando una funzione IDL apposita ed ottenendo infine un'immagine binaria, in cui i pixel neri sono quelli dello sfondo e del muscolo ed i pixel bianchi quelli della cavità ventricolare.



Figura 3.23 – Immagine binarizzata della cavità ventricolare sinistra dopo l'applicazione del k-means. In alto a destra si può notare la presenza di trabecole, mentre le strutture nere isolate rappresentano i muscoli papillari.

Il passaggio successivo è quello di estrarre il solo contorno dell'endocardio, che segue quello delle trabecole, per poi fare un'analisi frattale e calcolarne la complessità. Questo step prevede l'utilizzo dell'operatore di Sobel, un algoritmo che effettua il riconoscimento dei bordi di un'immagine digitale basandosi sul calcolo del gradiente punto per punto, ovvero calcolando le variazioni che subisce puntualmente un'immagine; queste variazioni saranno più brusche in corrispondenza dei bordi degli oggetti raffigurati, permettendo il loro riconoscimento. Qui termina la preparazione dell'immagine, che permette poi di effettuare l'analisi frattale.



Figura 3.24 – Bordo endocardico estratto tramite l'operatore di Sobel.

La dimensione frattale viene calcolata utilizzando il metodo del box-counting. Nel software sviluppato, il metodo viene applicato dividendo l'immagine che contiene il bordo endocardico in porzioni di numero crescente e controllando le diverse porzioni così ottenute. Al primo passaggio, l'immagine viene divisa in 4 celle (2×2 celle, con dimensione di 48 pixel per cella), come mostrato nell'immagine seguente:



Figura 3.25 – Divisione in quattro porzioni (celle) del bordo endocardico mostrato in figura 3.12.

Successivamente la maschera viene divisa in 9 (3×3 celle, 32 pixel per cella), 16 (4×4 celle, 24 pixel per cella), 36 (6×6 celle, 16 pixel per cella), 64 (8×8 celle, 12 pixel per cella), 144 (12×12 celle, 8 pixel per cella), 256 (16×16 celle, 6 pixel per cella), 576 (24×24 celle, 4 pixel per cella), 1024 (32×32 celle, 3 pixel per cella) e 2304 (48×48 celle, 2 pixel per cella). Ad ogni passaggio di divisione, vengono contate le porzioni di immagine che contengono pixel diversi da 0 (quindi con valore pari a 255).

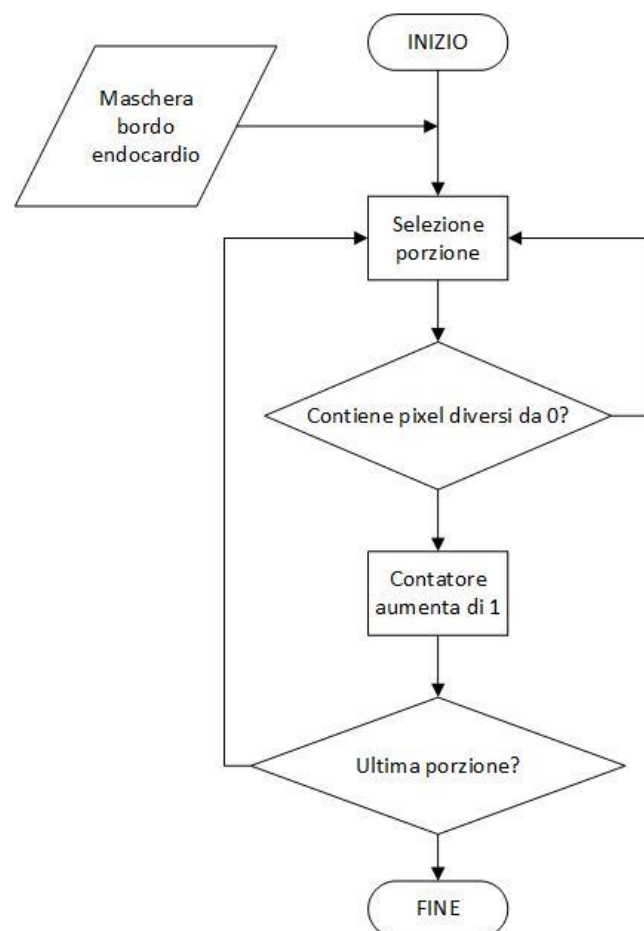
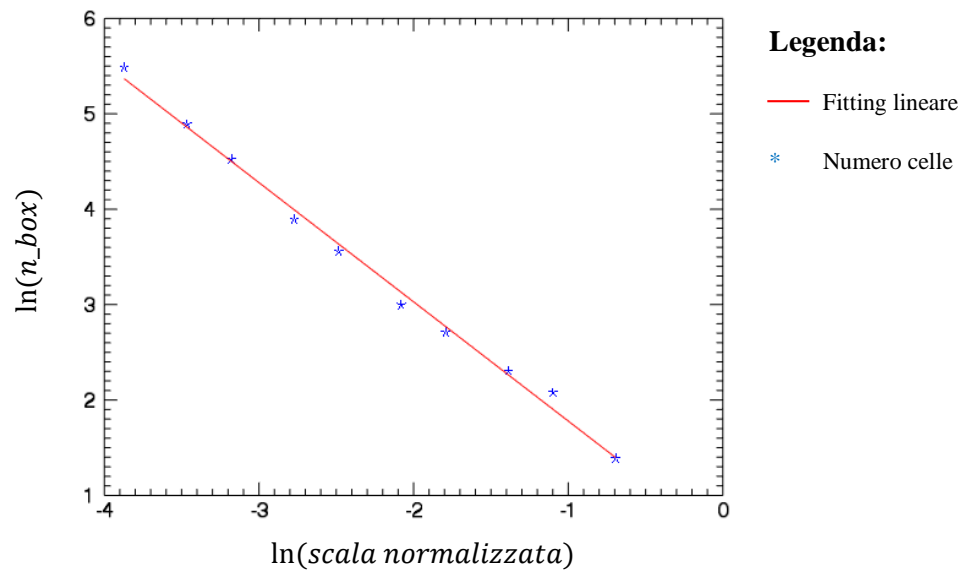


Figura 3.26 – Diagramma di flusso dell'algoritmo utilizzato per l'implementazione del box-counting.

Al diminuire della dimensione minima delle celle, il numero di queste che contiene pixel diversi da 0 aumenta e la relazione è di tipo esponenziale. Riportando in ascisse il valore della scala utilizzata per le divisioni dell'immagine ed in ordinate il numero di celle con pixel diversi da 0 corrispondenti, in un grafico con assi logaritmici, si ottiene una distribuzione di punti attorno ad una retta. I dati vengono spiegati tramite un fitting lineare, da cui si ricava una retta con pendenza nota che rappresenta il valore della dimensione frattale del bordo analizzato.




L'asse delle ascisse è ricavata con la seguente formula:

$$x = \ln\left(\frac{scala}{dimensione\ immagine}\right)$$

In questo modo si normalizza la scala delle celle, ovvero il numero di pixel per cella utilizzato per la partizione dell'immagine, in funzione della dimensione dell'immagine per eliminare qualsiasi dipendenza da quest'ultima ³(Captur G. et al., 2014).

La procedura viene effettuata su tutte le fette nel set di immagini; alla fine, si ottiene un valore di dimensione frattale per ogni fetta analizzata. Come indicato da Captur, si effettua una media di tutti i valori trovati per estrarre l'indice diagnostico relativo a questa metodica, escludendo anche qui l'apice.

Il referto riporta l'indice globale per tutto il ventricolo sinistro, calcolato come media di tutte le dimensioni frattali, ed inoltre riporta il valore medio per ogni fetta di tipo basale, media ed apicale.



GLOBAL FRACTAL DIMENSION	1.27641
FRACTAL DIMENSION FOR EACH SLICE TYPE	
- Basal Slice:	1.27507
- Medium Slice:	1.35798
- Apical Slice:	1.34540

Figura 3.27 – Parte del referto che mostra i risultati ottenuti con la tecnica di analisi frattale.

Il metodo appena descritto introduce il concetto del riconoscimento automatico delle trabecole mediante segmentazione con k-means; questo riconoscimento automatico induce sicuramente a pensare di utilizzare il k-means anche per le tecniche di Jacquier e Petersen descritte precedentemente; sarebbe più comodo, infatti, avere una procedura che estrae automaticamente il miocardio non compatto a partire dal solo tracciamento dei contorni di endocardio ed epicardio. Questa osservazione, però, riconduce alla discussione sul riconoscimento oggettivo delle trabecole. Non è semplice riconoscere il miocardio compatto da quello non compatto e soprattutto non è immediato distinguere le trabecole dai muscoli papillari; riguardo questi ultimi in particolare, la loro stessa definizione è complicata e, dato che vengono inclusi in questo metodo di segmentazione

automatica, sarebbe altrettanto complicato estrapolarli ed escluderli dall'analisi lasciando inalterato il contorno delle trabecole.

Ci troviamo quindi di fronte a due possibili vie da percorrere: segmentare automaticamente sin dall'inizio il miocardio non compatto e poi procedere con la rimozione dei muscoli papillari, oppure tracciare manualmente le trabecole a monte di tutte le procedure ed utilizzare questa selezione per ricavare gli indici. Nel secondo caso si ha la relativa certezza di aver segmentato il giusto tessuto non compatto, mentre nel primo caso è possibile che eventuali muscoli papillari troppo vicini alle trabecole vengano considerati parte del miocardio non compatto.

È possibile quantificare eventuali discrepanze tra i due metodi mediante un overlapping di maschere; è necessario, infatti, testare la “bravura” dell'algoritmo k-means nel riconoscere le trabecole piuttosto che i muscoli papillari, rispetto ad un'individuazione ad occhio sulle immagini di partenza.

L'overlapping è un metodo che consente di ricavare la differenza tra due immagini, in questo caso due maschere, mediante la loro sovrapposizione. Di seguito viene mostrato un esempio:



Figura 3.28 – Esempio di una maschera ricavata tramite segmentazione automatica con k-means (A) e di una maschera ottenuta tramite tracciamento manuale delle trabecole (B).

Si vede come le due maschere non siano perfettamente uguali, ma simili. Una loro sovrapposizione permette di stimare la differenza tra i due casi, sia

graficamente che quantitativamente. In riferimento all'esempio mostrato, la maschera di sovrapposizione risulta essere la seguente:



Figura 3.29 – Sovrapposizione mediante AND logico delle due maschere precedenti (3.14 – A e 3.15 – B).

In questo caso si ottiene una sovrapposizione del 75,63%, calcolata con la seguente formula:

$$percentuale = \frac{n^{\circ} \text{ pixel maschera AND}}{n^{\circ} \text{ pixel maschera OR}} \times 100$$

dove il numeratore è il numero di pixel bianchi della maschera ricavata come AND delle due maschere presenti in figura 3.27 ed il denominatore è il numero di pixel bianchi della maschera risultante dall'OR logico delle stesse due maschere.

Nell'esempio precedente, i muscoli papillari non sono banalmente riconoscibili poiché entrano direttamente in contatto con le trabecole; in questo modo, non solo risultano segmentati come trabecole attraverso il k-means, ma non sono separabili da esse in quanto si fondono in un'unica area. Questa è la causa principale del mancante 24,37%, in cui bisogna comunque includere la variabilità dell'osservatore che traccia manualmente le aree non compatte e che, quindi, decide cosa considerare compatto e cosa non compatto.

Un altro esempio, in cui invece è possibile riconoscere i muscoli papillari, è il seguente:



Figura 3.30 – Esempio di una maschera ricavata tramite segmentazione automatica con k-means (A) e di una maschera ottenuta tramite tracciamento manuale delle trabecole (B).

La relativa sovrapposizione è:



Figura 3.31 – Sovrapposizione mediante AND logico delle due maschere precedenti (3.16 – A e 3.16 – B).

Questa volta risulta essere del 78,97%. La percentuale mancante è da attribuire agli stessi motivi descritti nell'esempio precedente, con l'unica differenza che questa volta è possibile individuare i muscoli papillari ed eliminarli in maniera automatica. Un modo per distinguerli dalle trabecole all'interno della maschera binaria è riconoscere le strutture isolate presenti; dalla definizione di trabecola, infatti, si ha che essa è una struttura connessa al miocardio che da esso si estende nella cavità ventricolare, per cui tutte le aree nere “distaccate” dal contorno endocardico possono considerarsi muscoli papillari. Ci sono però delle eccezioni. Infatti, è possibile che trabecole che si estendono dall'apice del ventricolo rientrano in immagini di tipo diverso (medie, ad esempio); visualizzando in tre dimensioni il ventricolo si può vedere chiaramente una eventuale trabecola che parte da un punto del miocardio e si estende lungo l'asse maggiore del ventricolo, ma essendo le immagini in due dimensioni questa informazione viene

persa e si rischia di confondere una zona più scura dell'immagine, che in realtà è una trabecola, con un muscolo papillare. È bene quindi avere sempre un'idea globale del ventricolo per distinguere meglio zone di non compatto da muscoli papillari.

Ad ogni modo, è possibile effettuare la correzione riguardo i muscoli papillari quando essi sono chiaramente distinguibili nelle immagini. Un modo per riconoscerli dalle trabecole potrebbe essere quello di analizzare le immagini in sequenza e dichiarare come papillari quegli oggetti scuri presenti in tutte le immagini. È chiaro, infatti, che se un muscolo papillare è presente in una determinata fetta, lo sarà anche in quella successiva più o meno con la stessa struttura. Una stessa trabecola, invece, è raro che si presenti con la stessa struttura in fette successive per la sua stessa natura. Il metodo di selezione delle trabecole, comunque, verrà descritto più in dettaglio nel capitolo 4.

Quindi, laddove sia possibile applicare la correzione che elimina i muscoli papillari, si otterrebbe la seguente maschera:

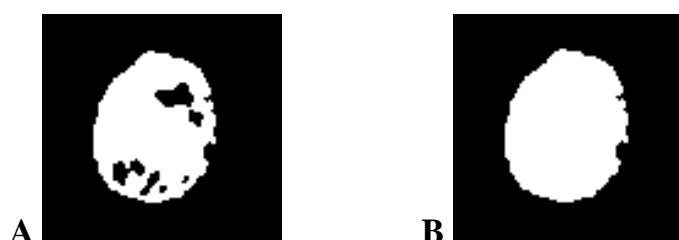


Figura 3.32 – Maschera con i muscoli papillari (A) e maschera in cui sono stati “riempiti” (B).

In questo caso la sovrapposizione con la maschera delle trabecole tracciate a mano è dell'89,1%. Il risultato nella figura 3.18 – B è stato ottenuto manipolando la maschera ottenuta dalla segmentazione del k-means:

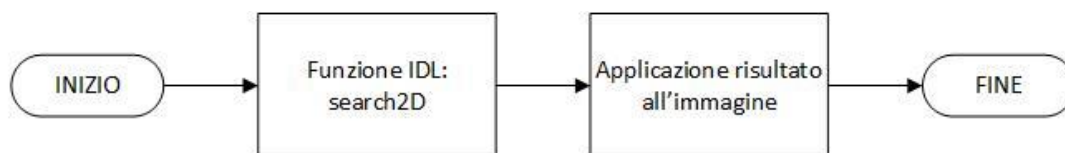


Figura 3.33 – Diagramma di flusso delle iterazioni per il riempimento dei muscoli papillari.

L'idea è quella di ricercare all'interno della maschera di partenza delle regioni con pixel di determinati valori a partire da un punto definito. Partendo da un angolo si ricerca tutta la regione che determina il background della maschera, cioè i pixel con valore pari a 0 (nero) connessi tra di loro; una volta ottenuta questa regione della maschera, si pongono tutti i pixel della maschera originaria pari a 255 (bianco) e, infine, si pongono pari a 0 solo i pixel della regione ottenuta selezionando il solo background.

È chiaro che questo metodo funziona solo se i muscoli papillari sono delle zone chiaramente distinguibili e distaccate dal bordo endocardico, per cui bisognerebbe comunque introdurre un controllo manuale che permetta al radiologo di selezionare a mano le zone da escludere. In questo modo si perderebbe, però, una parte dell'automaticità del metodo.

3.6 Implementazione in IDL integrata in Hippo Software

L'implementazione dei metodi sopra descritta è stata fatta in linguaggio IDL (Interactive Data Language) ed integrata in Hippo Software, un programma che permette la visualizzazione e l'analisi di immagini DICOM.

La parte di Hippo Software relativa all'analisi di immagini di Risonanza Magnetica Cardiaca si presenta con la seguente interfaccia:

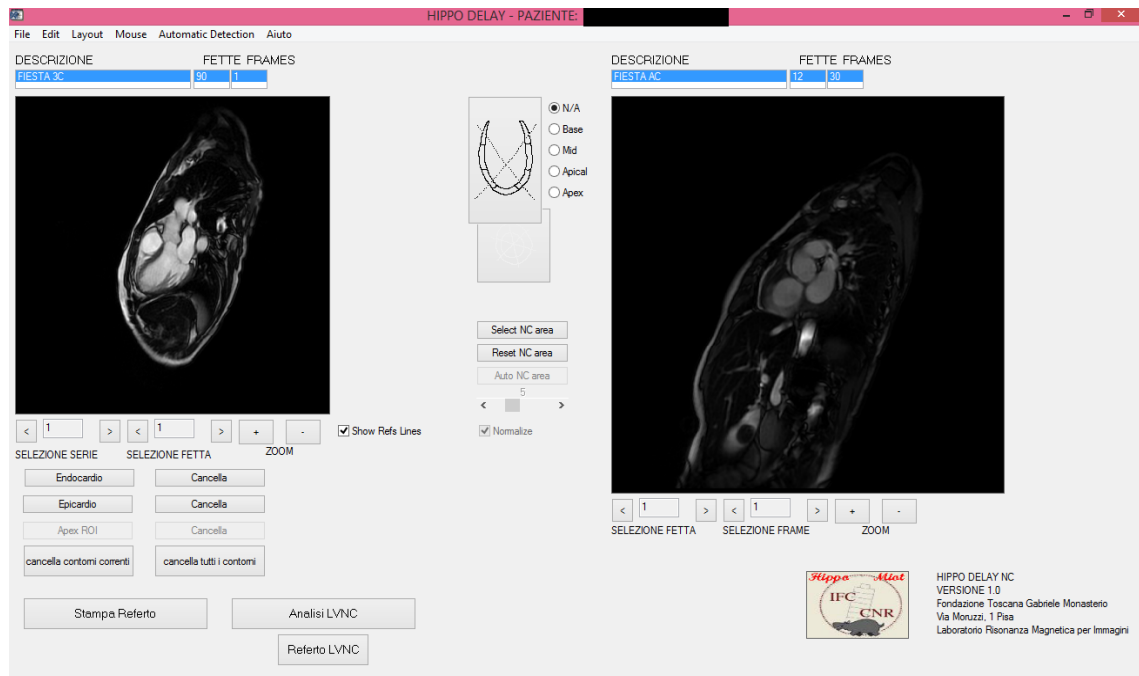


Figura 3.34 – Interfaccia grafica di una delle sezioni di Hippo Software (il nome del paziente è stato annerito per questioni di privacy).

Il tool aggiunto e che racchiude l'analisi di miocardio non compatto, è rappresentato dal pulsante “Analisi LVNC” (Left Ventricular Non Compaction) mentre il referto viene creato premendo il pulsante “Referto LVNC”, che apre un file di testo *.txt* completo di tutti i valori calcolati attraverso i metodi descritti.



Figura 3.35 – Pulsante che avvia l'analisi di VSNC (A) e pulsante per la compilazione e la visualizzazione del referto (B).

La procedura per l'analisi prevede in primo luogo la definizione da parte dell'operatore dei contorni di endocardio ed epicardio:

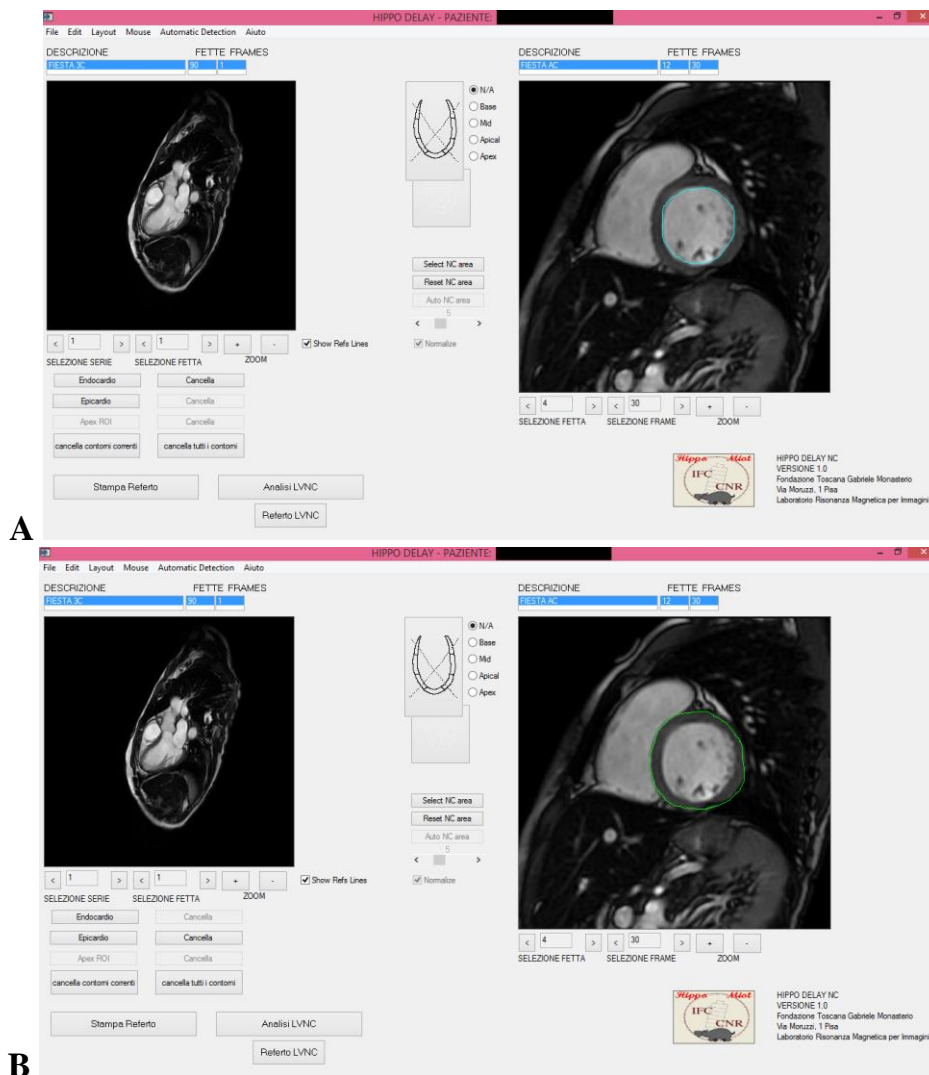


Figura 3.36 – Contorno endocardico (A) ed epicardico (B), disegnati rispettivamente in celeste ed in verde.

Successivamente si passa all'individuazione delle trabecole: si seleziona il tipo di fetta (basale, media, apicale o apice), si posiziona il riferimento per la divisione in segmenti secondo il modello dell'AHA ⁵(Cerqueira M.D. et al., 2002), infine si seleziona il pulsante "Selected DE area" e si tracciano le aree riconosciute come trabecole.

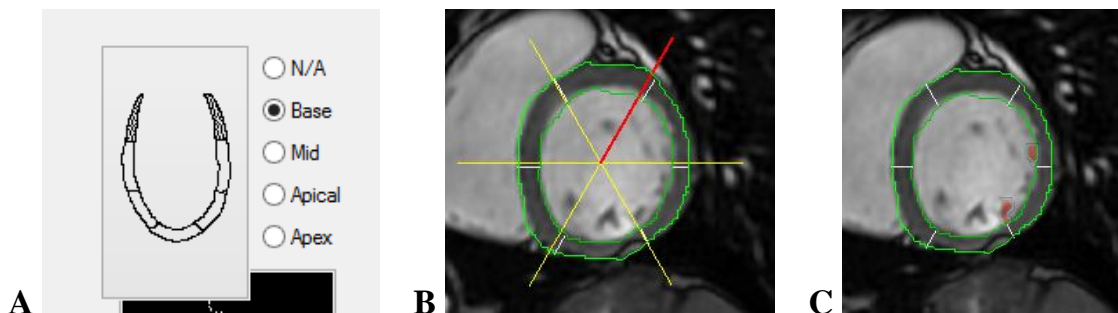


Figura 3.37 – Procedimento per la selezione delle aree trabecolari: (A) selezione del tipo di fetta, (B) posizionamento del riferimento, dove la linea rossa rappresenta l'inizio del segmento Basal-Anterior, (C) selezione delle trabecole, che appariranno come aree rosse.

Si analizzano allo stesso modo tutte le immagini disponibili nel set acquisito durante l'esame di MRI, quindi si procede con il pulsante di Analisi LVNC. Al termine dell'analisi, compare una finestra di dialogo che riassume brevemente i tre indici fondamentali: l'indice globale di Jacquier, le misure lineari di Petersen e la dimensione frattale globale.

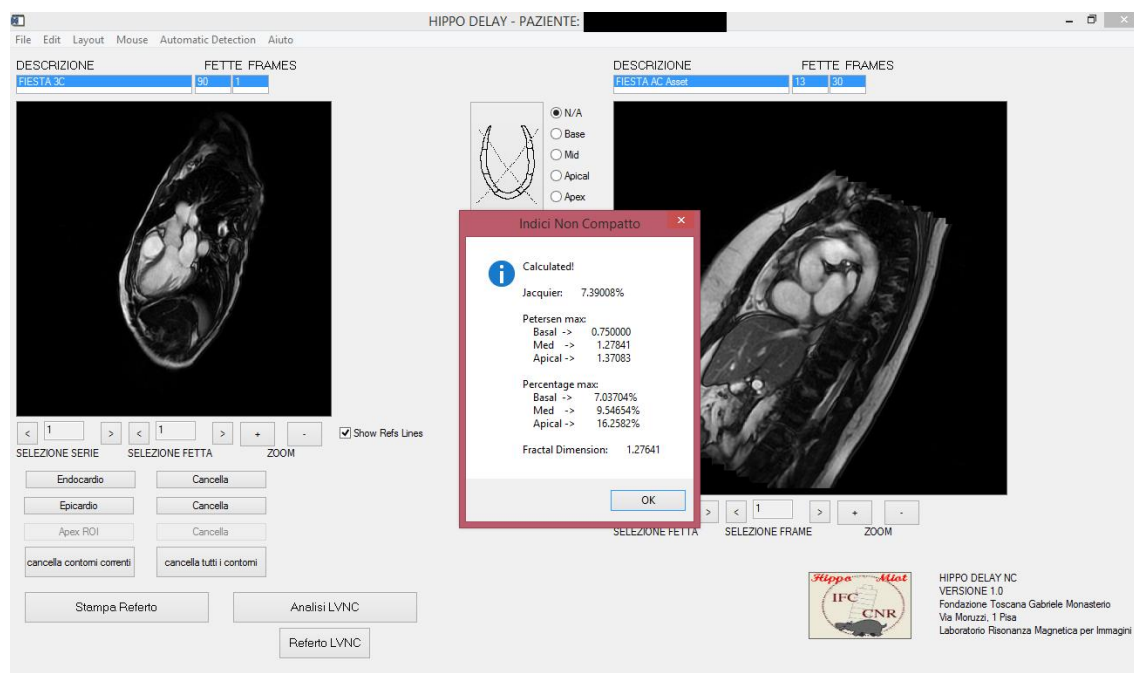


Figura 3.38 – Finestra di dialogo riassuntiva.

Infine, si può salvare su un file di testo tutti i risultati ottenuti per mezzo dell'analisi. Premendo il pulsante Referto LVNC, il referto si genera e si apre automaticamente.

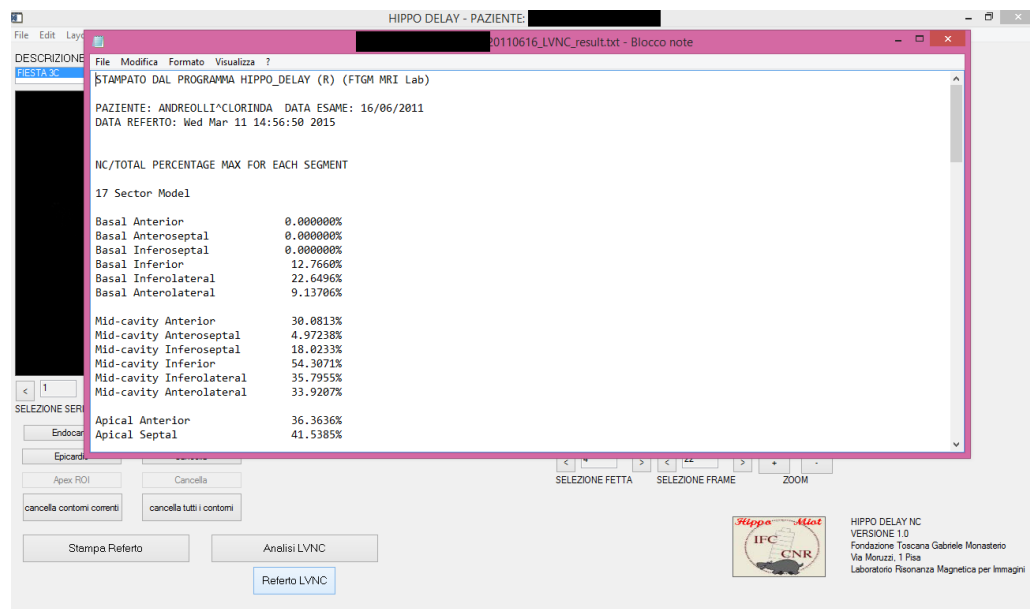


Figura 3.39 – Referto finale.

CAPITOLO 4

Risultati

4.1 Validazione

L'algoritmo sviluppato è stato utilizzato su una popolazione di 20 pazienti talassemici. I dati a disposizione che sono stati utilizzati sono riassunti nella tabella seguente.

	Immagini MR asse corto	
	Fette	Frame
Soggetto 1	13	30
Soggetto 2	12	30
Soggetto 3	12	30
Soggetto 4	14	30
Soggetto 5	11	30
Soggetto 6	15	30
Soggetto 7	11	30
Soggetto 8	15	30
Soggetto 9	14	30
Soggetto 10	13	30
Soggetto 11	16	30
Soggetto 12	13	30

Soggetto 13	10	30
Soggetto 14	14	30
Soggetto 15	16	30
Soggetto 16	13	30
Soggetto 17	11	30
Soggetto 18	16	30
Soggetto 19	14	30
Soggetto 20	12	30

Tabella 4.1 – Immagini in asse corto a disposizione. Per ogni paziente viene indicato il numero di fette ed il numero di frame per ogni fetta.

Prima di eseguire l'analisi statistica sui risultati ottenuti, le tre tecniche presenti nell'algoritmo sono state validate con tre diversi metodi.

La parte relativa all'indice globale di Jacquier è stata validata prendendo in considerazione le maschere ricavate dall'algoritmo. In questo caso, dato che si tratta semplicemente della conversione delle immagini in maschere binarie, la validazione riguarda solo il controllo della percentuale che si ottiene in funzione dell'area non compatta selezionata. Infatti, prendendo in considerazione una singola maschera e supponendo che non ci sia miocardio non compatto, la percentuale dovrebbe risultare pari allo 0%; se invece il miocardio è totalmente non compatto allora sarà pari al 100%, cosa che ovviamente non è possibile trovare nella realtà ma che si considera al solo fine della validazione del metodo. Per quanto riguarda il risultato dello 0%, è sempre verificato perché nel momento in cui non viene selezionata nessuna zona trabecolare la maschera relativa al miocardio non compatto è vuota, cioè non ci sono pixel bianchi. Ricordando che la formula per il calcolo dell'indice di Jacquier è:

$$Jacquier = \frac{\text{massa trabecolare}}{\text{massa totale}} \times 100$$

Dove le masse si calcolano dal numero di pixel bianchi presenti nelle rispettive maschere, si deduce che se non ci sono pixel bianchi la massa trabecolare sarà pari a 0 e così anche l'indice.

Per verificare invece il 100%, l'idea è quella di selezionare l'intero ventricolo come area trabecolare e calcolare la sovrapposizione tra la maschera di non compatto così ottenuta e la maschera ricavata a partire dal bordo dell'epicardio.

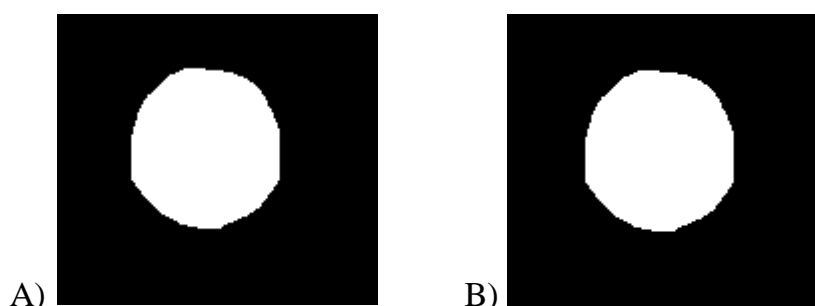


Figura 4.1 – (A) Maschera miocardio totale (compatto più non compatto); (B) Maschera ventricolo sinistro (interno del bordo epicardico tracciato sull'immagine).

Effettuando queste operazioni sulle immagini dei 20 pazienti a disposizione, si ha che la media della percentuale ottenuta è pari al 99,98% con una deviazione standard di 0,11%.

Con questo controllo, quindi, è stata verificata l'assenza di una perdita consistente di pixel che potrebbe inficiare la misura e portare ad una diagnosi errata.

Per quanto riguarda il metodo di Petersen, la validazione riguarda in primo luogo il controllo sul metodo di costruzione dei 120 settori angolari. È possibile, infatti, che questi settori non coprano del tutto la corona circolare del miocardio; bisogna tenere sempre in considerazione che si tratta di pixel, i quali hanno una dimensione finita, sebbene molto piccola, per cui trattandoli come punti si introduce un certo errore. L'ottimizzazione del metodo di costruzione dei settori

ha permesso di minimizzare questo errore ed il controllo a valle ne ha fornito una stima.

Per controllare che i settori angolari coprano l'intera corona del miocardio, sono stati contati i pixel bianchi della maschera relativa ad ogni settore e ne è stata fatta la somma; successivamente, questo risultato è stato confrontato con il numero di pixel bianchi della maschera relativa al miocardio con la seguente relazione:

$$percentuale = \frac{\text{somma pixel settori}}{\text{somma pixel miocardio compatto}} \times 100\%$$

Il procedimento, ripetuto per tutte le immagini a disposizione, ha dato una sovrapposizione media pari al 100,67%, con deviazione standard di 3,54%. Questi risultati indicano che, in media, i settori angolari coprono tutto l'anello del miocardio. Anche in questo caso, quindi, si può dire che non c'è una perdita consistente di pixel con la procedura automatica di costruzione dei segmenti.

I risultati cambiano ogni volta che l'algoritmo viene mandato in esecuzione, questo perché i settori angolari vengono costruiti con tecniche di iterazione il cui punto di stop varia a seconda del percorso effettuato dalle iterazioni stesse (le iterazioni per la costruzione dei settori è stata descritta in dettaglio nel capitolo 3). Eseguendo più volte l'algoritmo, comunque, i risultati non si discostano significativamente da quelli già descritti; l'algoritmo risulta quindi validato dal punto di vista della costruzione dei settori angolari.

Una volta che il procedimento di costruzione delle maschere dei settori è risultato valido, il controllo si è spostato sulle misure. Tramite un software di visualizzazione di immagini (imageJ), sono stati analizzati 10 dei 20 esami a disposizione: per ogni segmento è stato misurato il miocardio non compatto massimo ed il corrispondente valore di compatto attraverso lo strumento di

misura del programma, così come mostrato nella figura seguente, il tutto rilevando “ad occhio” le zone di non compatto massimo.

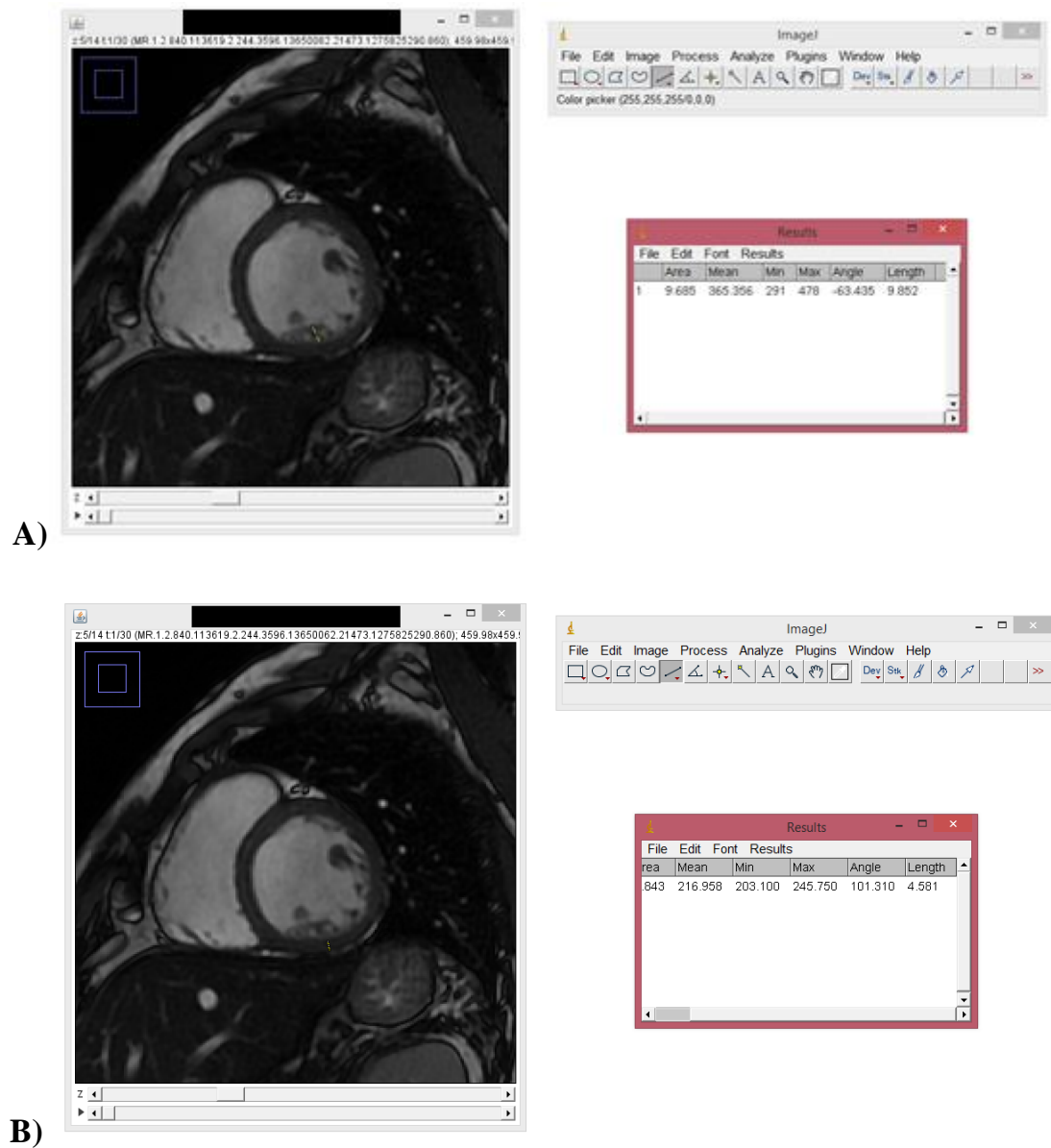


Figura 4.2 – Esempio di misura tramite il programma imageJ: (A) misura di miocardio non compatto (linea gialla), con la relativa misura (length); (B) misura del corrispettivo miocardio compatto (linea gialla), con la relativa misura (length).

I risultati ottenuti sono stati confrontati con quelli ricavati dall'algoritmo automatico ottenendo una Variazione Massima Percentuale (VMP) descritta nella tabella seguente:

	Variazione Massima Percentuale
Soggetto 1	4,28 %
Soggetto 2	4,70 %
Soggetto 3	6,96 %
Soggetto 4	6,12 %
Soggetto 5	8,44 %
Soggetto 6	4,29 %
Soggetto 7	3,18 %
Soggetto 8	7,92 %
Soggetto 9	7,62 %
Soggetto 10	7,49 %

Tabella 4.2 – Variazione Massima Percentuale nei 10 pazienti analizzati con imageJ.

La variazione massima percentuale è stata ricavata mediante la seguente formula:

$$VMP = ABS(100 \times \frac{\text{valore algoritmo} - \text{valore imageJ}}{\text{valore imageJ}})$$

ed è stata calcolata per ogni segmento; successivamente è stato preso il valore di VMP massimo per ogni paziente.

La media dei valori nella tabella è pari a 6,1 ed indica che i valori si discostano in media dal valore di riferimento (il valore ricavato con imageJ) per il 6,1%. Questa differenza risiede nella natura profondamente diversa delle due tecniche,

una manuale e l'altra automatica, poiché la metodica che utilizza imageJ è più legata all'errore umano mentre quella automatica dipende da esso solo nella parte iniziale, cioè quella in cui vengono selezionati i contorni.

Infine, per quanto riguarda la validazione della parte di algoritmo relativa al metodo di analisi frattale, essa è stata effettuata tramite overlapping di maschere, tecnica già descritta nel capitolo 3. In questo caso, il controllo deve essere effettuato sulla maschera risultante dalla segmentazione del k-means; questa maschera deve essere quanto più possibile simile a quella ricavata per mezzo della segmentazione manuale (tracciamento dei contorni endocardico ed epicardico), che viene quindi presa come riferimento per la validazione.



Figura 4.3 – (A) Maschera ottenuta per mezzo della segmentazione del k-means; (B) Maschera ottenuta con la segmentazione manuale.

Dal controllo su tutte le immagini a disposizione, risulta una sovrapposizione media pari al 83,22% con deviazione standard del 7,17%. Come discusso in precedenza, la differenza sostanziale sta nel fatto che il k-means segmenta anche i muscoli papillari mentre nella segmentazione manuale si cerca di riconoscerli ed escluderli dall'analisi.

Si potrebbe migliorare la sovrapposizione modificando la segmentazione del k-means a valle, in modo tale da eliminare i muscoli papillari e rendere le maschere più simili a quelle risultanti dalla segmentazione manuale.

4.2 Metodica per l'analisi

Il procedimento per l'analisi completa prevede i seguenti passaggi:

- Il primo passo è il riconoscimento della fase telediastolica del ciclo cardiaco e selezione del frame corrispondente.
- In corrispondenza del frame selezionato al passo precedente, si analizzano tutte le fette a disposizione: la prima analizzabile è quella in cui è possibile riconoscere interamente i bordi miocardici (endocardio e miocardio), mentre l'ultima è quella precedente alla fetta in cui questi bordi non sono più identificabili.
- Si tracciano i bordi di endocardio ed epicardio, che definiscono il miocardio compatto.
- Si seleziona il tipo di fetta che si sta analizzando (basale, media o apicale). Per il riconoscimento delle fette si prendono in considerazione principalmente i muscoli papillari: quando sono chiaramente riconoscibili (grigio molto scuro, tendente al nero) allora iniziano le fette medie; appena diventano delle zone di grigio più chiaro e, allo stesso tempo, l'epicardio non è più ben distinguibile dalle strutture circostanti, si può parlare di fette apicali.
- Si posiziona il riferimento per l'analisi segmentale in modo tale che corrisponda con l'inserzione superiore della parete del ventricolo destro con la parete del ventricolo sinistro.
- Si selezionano le zone di miocardio ritenute non compatte: queste zone sono di norma estensioni del miocardio compatto, quindi di colore grigio scuro e collegate ad esso; le trabecole, però, possono anche essere estensioni che dall'apice “pendono” verso l'interno del ventricolo risultando connesse al miocardio solo nelle ultime fette (apicali), mentre nelle fette intermedie appaiono come strutture isolate che si possono

facilmente confondere con i muscoli papillari. Terminata la selezione del non compatto si passa alla fetta successiva, ripartendo dal terzo punto.

Una volta che tutte le fette analizzabili in telediastole sono state elaborate, si passa al calcolo degli indici lanciando l'algoritmo tramite l'apposito pulsante dell'interfaccia grafica.

L'analisi sulla popolazione dei 20 pazienti a disposizione ha fornito i seguenti risultati:

	A	B	C	D	E	F	G	H	I
		%_LV_TOTALE	FD	Segment	1.Basal_Anterior	2.Basal_Anteroseptal	3.Basal_Inferoseptal	4.Basal_Inferior	5.Basal_Inferolateral
1									
2	Soggetto 1	12,8787			0	0	0	0,5795	0,4519
3	Soggetto 2	20,6371			0	0	2,1676	0,9609	0,6092
4	Soggetto 3	11,3253			0	0,2474	0,7	1,2935	1,5226
5	Soggetto 4	14,6534			0,8844	0	1,2731	2,0062	1,0208
6	Soggetto 5	17,5057			0	0	2,7008	1,8977	1,5068
7	Soggetto 6	25,6714			0	0	0,8107	0	1,3093
8	Soggetto 7	13,6228			0	0	0,7158	0,8676	0
9	Soggetto 8	19,2267			1,0889	0	0,7708	1,0208	1,5192
10	Soggetto 9	19,1834	1,2795		0	0	1,7167	0,5269	0,5915
11	Soggetto 10	11,9231	1,14		0	0	0	0,5785	0,6466
12	Soggetto 11	10,774	1,1383		0,4507	0,4953	0	0	0,9301
13	Soggetto 12	18,2224	1,2399		0	0,1529	0,8568	0	0,2639
14	Soggetto 13	13,0307	1,2099		0	0	1,2068	0	0,7927
15	Soggetto 14	15,9727	1,195		0	0	1,4254	1,4431	0,5833
16	Soggetto 15	14,4137	1,23402		0,6538	1,9667	1,2941	0,9529	1,65
17	Soggetto 16	20,3086	1,2641		0,2009	0	0,6597	0,6661	0,9606
18	Soggetto 17	16,0574	1,1617		0	0	0,1742	0,4487	0,7233
19	Soggetto 18	19,4091	1,2302		0,5392	0	0,01763	0,9423	1,1042
20	Soggetto 19	16,766	1,2363		0,4923	0,4074	0,6337	0,8125	0,95
21	Soggetto 20	19,6197	1,2372		0,2751	0	1,65	1,1932	1,5209
22									

	A	B	C	D	E	F	G	H	I
		5.Basal_Inferolateral	6.Basal_Anterolateral	7.Mid_Anterior	8.Mid_Anterior	9.Mid_Inferoseptal	10.Mid_Inferior	11.Mid_Inferolateral	12.Mid_Anterolateral
1									
2	Soggetto 1	0,4519	1,5577	0	0	0,7808	0,8481	0,7528	1,5164
3	Soggetto 2	0,6092	0	2,0659	1,02778	2,1789	2,5255	3,1167	1,1411
4	Soggetto 3	1,5226	2,16	0	0	0,9807	0,7083	1,9958	2,0954
5	Soggetto 4	1,0208	0,8432	0,3722	0	2,6296	2,3654	4,55	1,2708
6	Soggetto 5	1,5068	1,0848	0,8034	0	2,6818	1,71	1,9578	2,0663
7	Soggetto 6	1,3093	1,6722	1,5455	1,1111	0,9815	2,5114	2,0067	1,0779
8	Soggetto 7	0	0,7083	1,002	0	1,1789	0,8862	1,6071	1,53
9	Soggetto 8	1,5192	1,2868	1,5	1,175	2,0384	2,0156	2,619	2,1303
10	Soggetto 9	0,5915	0,5588	1,8737	0	2,7844	1,3823	1,1538	2,1667
11	Soggetto 10	0,6466	1,8613	0,6805	0	1,1628	0,9456	1,1538	1,2619
12	Soggetto 11	0,9301	0,831	0,9814	0,4618	0	0,612	1,1594	0,7892
13	Soggetto 12	0,2639	0,6776	1,4711	1,1691	3,163	2,7037	1,8927	2,2307
14	Soggetto 13	0,7927	0,8376	0,2066	0	0,925	0,9791	1,0889	0,7034
15	Soggetto 14	0,5833	0,5288	0,7031	0,6365	1,6582	1,1964	1,9062	1,4318
16	Soggetto 15	1,65	1,5242	0,4111	0,4028	1,7765	1,5	1,4506	2,4492
17	Soggetto 16	0,9606	0,7806	1,875	1,3889	1,1794	1,6801	0,8685	2,7
18	Soggetto 17	0,7233	1,1375	1,3055	0	1,4062	1,574	1,6333	1,325
19	Soggetto 18	1,1042	0,9027	0,8248	0	0,9814	1,4285	2,9782	2,2826
20	Soggetto 19	0,95	0,8497	1,3218	0,9423	1,5208	0,5312	1,338	1,675
21	Soggetto 20	1,5209	2,4675	2,5	0,6754	1,4423	1,1739	2,35	4,0086
22									

	A	B	C	D	E	F	G	H	I
		13.Apical_Anterior	14.Apical_Septal	15.Apical_Inferior	16.Apical_Lateral				
4	Soggetto 3	0	1,1562	0,7248	0,534				
5	Soggetto 4	0	1,175	1,4184	1,2656				
6	Soggetto 5	1,1136	0,8454	0,8143	1,2292				
7	Soggetto 6	2,8846	4,0226	4,1108	4,2226				
8	Soggetto 7	2,0625	0,7572	1,7667	1,8466				
9	Soggetto 8	2,9583	1,625	1,75	1,9615				
10	Soggetto 9	1,3383	1,7176	4,7778	2,1851				
11	Soggetto 10	1,6904	1,0192	1,3101	1,2833				
12	Soggetto 11	1,4038	2,0141	1,4684	1,6687				
13	Soggetto 12	2,7083	2,0278	4,6875	3				
14	Soggetto 13	0	1,0353	1,1648	1,95				
15	Soggetto 14	1,6266	1,7314	1,303	2,5556				
16	Soggetto 15	1,2301	1,3928	1,075	1,3125				
17	Soggetto 16	1,6875	1,746	2,375	2,5				
18	Soggetto 17	1,2032	2,6	1,6358	2,0089				
19	Soggetto 18	0,9444	1,8928	2,9531	2,7748				
20	Soggetto 19	0,9039	1,7226	1,3282	2,1694				
21	Soggetto 20	3,0833	2,3928	2,1484	3,5625				
22									

Figura 4.4 – Indici calcati con la metodica descritta e l’algoritmo sviluppato.

4.3 Correlazione tra i diversi indici

Ai fini diagnostici è importante conoscere il legame che vi è tra i singoli indici per capire come ognuno di essi è in grado di discriminare la patologia e, soprattutto, se un paziente risulta patologico secondo tutti e tre gli indici o solo secondo uno o due di essi. Per ottenere questa informazione si calcola la correlazione, un parametro fondamentale per comprendere la relazione che vi è tra gli elementi in analisi.

L’algoritmo è stato applicato per ognuno dei 20 esami di Risonanza Magnetica Cardiaca a disposizione, con il procedimento descritto nel paragrafo precedente; quindi i risultati ottenuti sono stati analizzati attraverso il software di analisi statistica MedCalc.

I dati analizzati con MedCalc sono riportati nella seguente tabella:

	A	B	C	D
		Jacquier	Petersen	FD
1				
2	Soggetto1	12,8787	4,4524	1,2356
3	Soggetto2	20,6371	3,2667	1,2312
4	Soggetto3	11,3253	2,16	1,1818
5	Soggetto4	14,6534	4,55	1,1945
6	Soggetto5	17,5057	2,7009	1,2244
7	Soggetto6	25,6714	4,2226	1,1381
8	Soggetto7	13,6228	2,0625	1,2172
9	Soggetto8	19,2267	2,9583	1,2341
10	Soggetto9	19,1834	4,7778	1,2795
11	Soggetto10	11,9231	1,8614	1,14
12	Soggetto11	10,774	2,0141	1,1383
13	Soggetto12	18,2224	4,6875	1,2399
14	Soggetto13	13,0307	1,95	1,2099
15	Soggetto14	15,9727	2,5556	1,195
16	Soggetto15	14,4137	2,4492	1,234
17	Soggetto16	20,3086	2,7	1,2641
18	Soggetto17	16,0574	2,6	1,1617
19	Soggetto18	19,4091	2,9782	1,2302
20	Soggetto19	16,766	2,1694	1,2363
21	Soggetto20	19,6197	4,0686	1,2372
22				

Figura 4.5 – Indici estratti dai 20 esami di Risonanza Magnetica elaborati con l'algoritmo.

È possibile costruire la matrice di correlazione per tutti e tre gli indici (Jacquier, Petersen e FD) ottenendo i risultati presenti nella seguente tabella.

		FD	Petersen	Jacquier
FD	Correlation Coefficient		0,340	0,296
	Significance Level P		0,1420	0,2058
	n		20	20
Petersen	Correlation Coefficient	0,340		0,495
	Significance Level P	0,1420		0,0263
	n	20		20
Jacquier	Correlation Coefficient	0,296	0,495	
	Significance Level P	0,2058	0,0263	
	n	20	20	

Pearson correlation coefficient

Tabella 4.3 – Matrice di correlazione dei tre indici di diagnosi.

Dalla tabella risulta che l'indice di dimensione frattale è poco correlato ad entrambi gli indici di Jacquier e Petersen. Questo perché la tecnica di analisi frattale è del tutto automatica e, a parte nella fase iniziale in cui vengono tracciati i contorni del miocardio, non dipende dall'osservatore che effettua le misure al contrario delle altre due metodiche. Già da questa prima analisi viene alla luce il problema riguardante la diagnosi di VSNC. Può essere, infatti, che un soggetto risulti malato secondo un indice e sano secondo un altro. Da qui la problematica principale di trovare una soglia che permetta di discriminare pazienti realmente affetti da VSNC da pazienti sani.

Per quanto riguarda il coefficiente di correlazione r calcolato per gli indici di Jacquier e Petersen, questo è risultato pari a 0,49 con un p-value di 0,03 indicando una correlazione moderata.

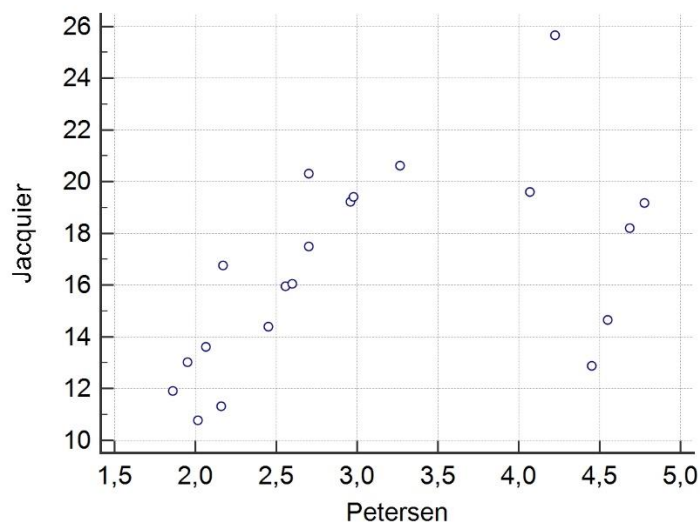


Figura 4.6 – Grafico di dispersione dei dati in figura 4.3.

Dal grafico di dispersione si nota come i due indici si dispongano attorno ad una retta per valori bassi. Man mano che l'indice di Petersen aumenta, l'andamento lineare viene perso con soglia intorno a 3,5. Il motivo di questa diminuzione di

correlazione è da ricercare ancora una volta nella diversità tra le due tecniche. Nella tecnica segmentale di Petersen è più facile avere valori molto elevati a causa di trabecole che si estendono in profondità nel lume ventricolare; l'indice di Jacquier, invece, essendo una misura globale è indipendente dalla "lunghezza" delle trabecole.

Sulla base delle soglie diagnostiche trovate in letteratura è stato possibile dividere i pazienti analizzati in normali e patologici. I risultati ottenuti utilizzando le tre metodiche, con i rispettivi limiti, sono riassunti nella tabella seguente.

	Jacquier ¹ > 20%	Petersen ² > 2,3	Captur ³ > 1,26
Normali	3	14	2
Patologici	17	6	18

Tabella 4.4 – Suddivisione pazienti normali/patologici con le soglie trovate in letteratura relative ai tre metodi di diagnosi implementati con l'algoritmo. ¹(Jacquier A., 2010); ²(Petersen S.E., 2005); ³(Captur G, 2014).

Nonostante non sia stato possibile distinguere con sicurezza i falsi positivi dai reali patologici (così come i falsi negativi dai reali normali) a causa dell'incertezza sulle condizioni cliniche reali della popolazione, i risultati mostrati nella tabella sono in linea con la discussione precedente. Nel metodo di Petersen, infatti, è più facile ottenere degli indici molto alti perché questi dipendono dall'estensione delle trabecole selezionate.

È evidente, a questo punto, che le complicazioni nel riconoscimento della patologia risiedono non solo nell'identificazione stessa del miocardio non compatto, che non sempre è immediata, ma anche nella ricerca di una soglia

ideale che permetta di distinguere con certezza i normali dai patologici con coerenza in tutte le metodiche studiate fino ad oggi.

4.4 Variabilità tra osservatori

Come detto in precedenza, le metodiche di diagnosi di VSNC descritte fino ad ora sono particolarmente vincolate al tecnico (osservatore) che le effettua; in particolare, a seconda dell'osservatore si hanno dei contorni diversi che, seppure differiscano di poco, danno comunque dei risultati diversi nella maggior parte dei casi. La differenza sostanziale, però, si ha nella selezione delle aree trabecolari: il loro riconoscimento non è univoco, ma fortemente dipendente dall'occhio di chi sta analizzando le immagini e dalla sua capacità nel discriminare il non compatto dai muscoli papillari.

Per questi motivi, un'analisi importante è quella tra osservatori differenti. Per completezza, è stata effettuata un'analisi di variabilità anche su due misure diverse, distanziate di qualche giorno, effettuate da uno stesso osservatore.

Da questo tipo di analisi statistica si può ottenere una variabilità inter-osservatore (osservatore 1 ed osservatore 2) ed una variabilità intra-osservatore (due volte osservatore 1).

L'analisi è stata effettuata su 8 dei 20 esami a disposizione; in primo luogo, l'osservatore 1 ha analizzato per due volte lo stesso set di esami. Gli indici risultanti sono riportati nell'immagine seguente:

	A	B	C	D	E	F
			Obs.1_Jacquier_1	Obs.1_Jacquier_2	Obs.1_Petersen_1	Obs.1_Petersen_2
1						
2	Soggetto 1		12,8787	19,0499	4,4524	4,6988
3	Soggetto 2		20,6371	21,21	2,1789	2,4577
4	Soggetto 3		11,3253	12,7114	2,16	2,0928
5	Soggetto 4		14,6534	17,1939	2,4484	2,3939
6	Soggetto 5		17,5057	18,2927	3,3203	1,6922
7	Soggetto 6		25,6714	21,2927	3,9773	7,905
8	Soggetto 7		13,6228	15,8191	1,8466	1,4138
9	Soggetto 8		19,2267	25,7103	2,9583	4,7647
10						

Figura 4.7 – Tabella con le due misure dell'osservatore 1 su 8 pazienti.

I risultati sono stati riportati nel grafico di Bland – Altman per visualizzare la congruenza tra i due insiemi.

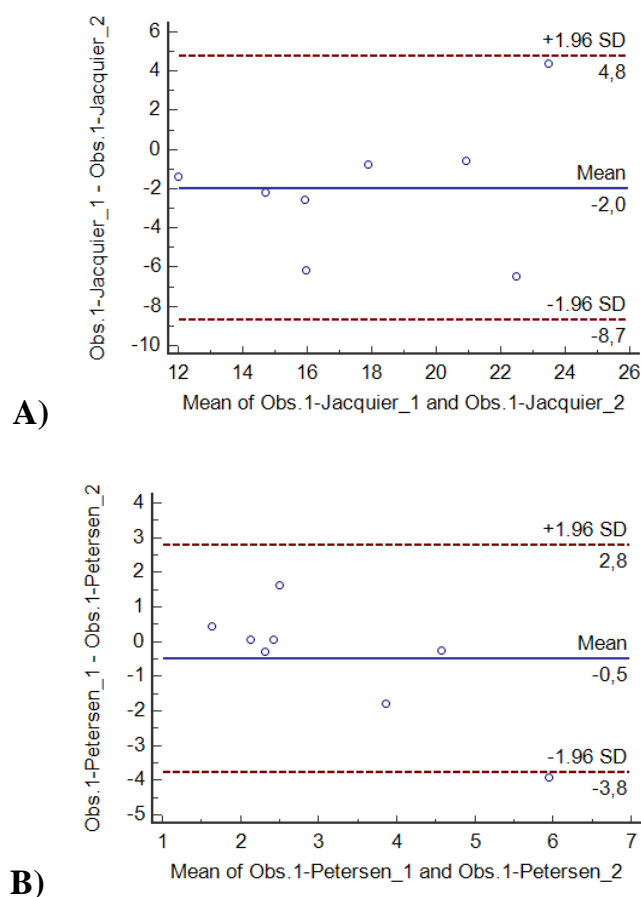


Figura 4.8 – Grafico di Bland – Altman per gli indici di Jacquier (A) e per gli indici di Petersen (B) calcolati per mezzo dell'analisi dell'osservatore 1.

Se i punti sono all'interno delle linee orizzontali ($\pm 1.96 \times SD$) significa che le due tecniche forniscono risultati congruenti tra di loro.

In tutti e tre i casi, si ha che le differenze sono negative per valori piccoli e positive per valori grandi indicando la presenza di errore proporzionale con le misure stesse; questo comportamento è particolarmente accentuato nel caso C (Jacquier – Dimensione Frattale).

La distribuzione casuale in entrambi i diagrammi di dispersione indica che le due misure possono ritenersi equivalenti.

In questa analisi di intra variabilità è stato escluso l'indice di Dimensione Frattale; infatti, questo indice dipende esclusivamente dal tracciamento dei contorni ed in particolare dell'endocardio. Se i contorni tracciati sono gli stessi, anche se cambia l'area trabecolare selezionata, il risultato della tecnica di analisi frattale sarà sempre lo stesso perché ha come punto di partenza lo stesso contorno endocardico.

Successivamente alla prima analisi, un secondo osservatore (osservatore 2) ha effettuato lo stesso studio sugli stessi 8 pazienti.

	A	B	C	D	E	F	G	H
			Obs.1_Jacquier	Obs.1_Petersen	Obs.2_Jacquier	Obs.2_Petersen	Obs.1_FD	Obs.2_FD
1								
2	Soggetto 1		12,8787	4,4524	26,403	4,158	1,2356	1,2304
3	Soggetto 2		20,6371	2,1789	33,8117	3	1,2312	1,2256
4	Soggetto 3		11,3253	2,16	19,3482	2,5331	1,1818	1,1822
5	Soggetto 4		14,6534	2,4484	17,9915	2,9148	1,1945	1,214
6	Soggetto 5		17,5057	3,3203	17,8652	1,8375	1,2244	1,2183
7	Soggetto 6		25,6714	3,9773	16,4873	16,2273	1,1381	1,1531
8	Soggetto 7		13,6228	1,8466	18,5818	2,7308	1,2172	1,2049
9	Soggetto 8		19,2267	2,9583	32,8495	3,6961	1,2341	1,2117
10								

Figura 4.9 – Tabella con le misure effettuate dagli osservatori 1 e 2.

Il grafico risultante in questo caso è il seguente:

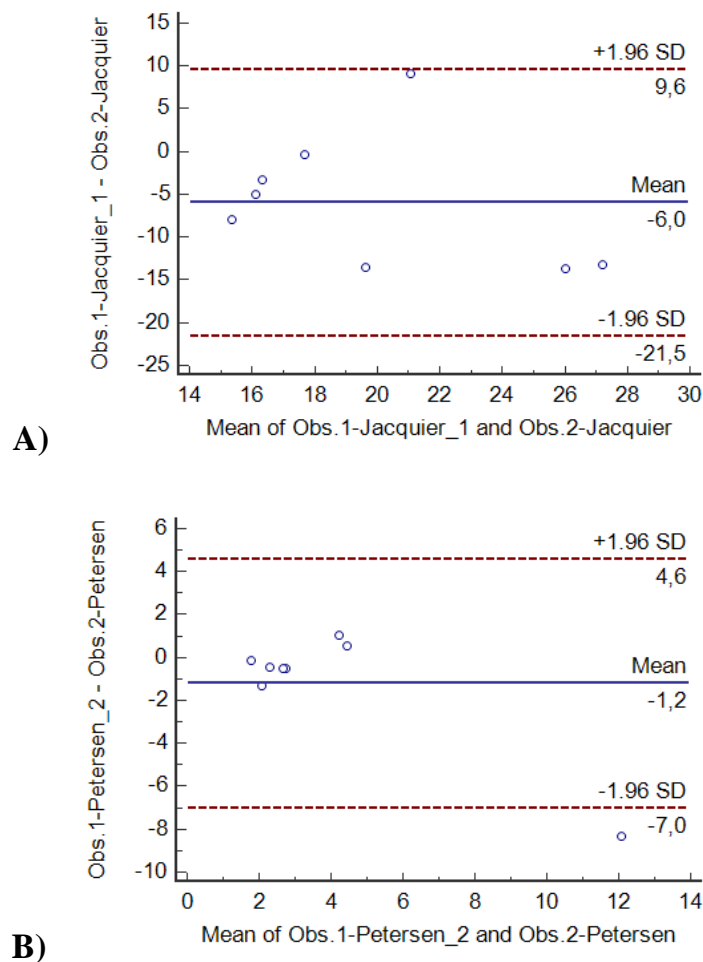


Figura 4.10 – Grafico di Bland –Altman per gli indici di Jacquier (A) e di Petersen (B) calcolati per mezzo dell’analisi degli osservatori 1 e 2.

Per gli indici di Jacquier la distribuzione si può assumere abbastanza casuale e le misure risultano equivalenti. In entrambi i casi, però, sembra che ci sia una leggera sovrastima della misura dell’osservatore 2; infatti, la media delle differenze è negativa (molto più negativa nel secondo grafico) indicando la presenza di un errore (anche detto bias) che deve essere tenuto in conto qualora si volessero confrontare in modo diretto le due misure.

In questo caso, i due osservatori hanno tracciato contorni diversi per cui anche l’indice di Dimensione Frattale ha subito delle modifiche nelle due osservazioni.

Ci si aspetta comunque che le differenze non siano sostanziali e questo per la natura stessa della tecnica di analisi frattale, la quale prevede un'elevata automaticità in confronto alle altre metodiche. Il grafico risultante è mostrato qui di seguito:

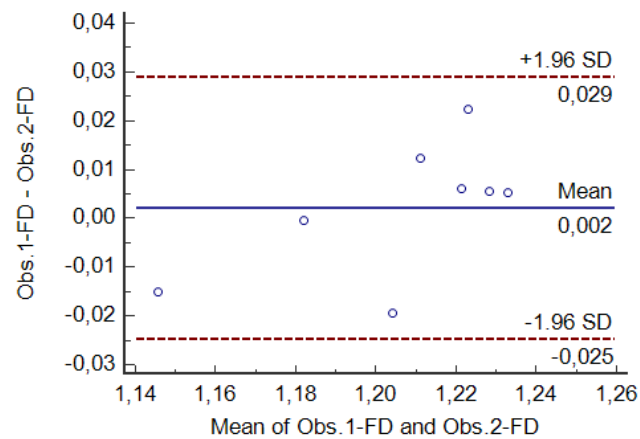


Figura 4.11 – Grafico di Bland – Altman per gli indici di Dimensione Frattale calcolati per mezzo dell'analisi degli osservatori 1 e 2.

La casualità della posizione dei punti nel grafico lascia intendere che anche in questo caso le misure siano equivalenti, dando pertanto lo stesso risultato in termini di diagnosi di VSNC. Infatti, come si vede dal diagramma, sia la media che la deviazione standard (SD) sono molto basse indicando con robustezza l'equivalenza tra le misure.

È stato calcolato anche il coefficiente di variazione sia per le misure effettuate dallo stesso osservatore che per quelle dei due osservatori differenti.

First measurement	Obs.1_Jacquier_1 Obs.1-Jacquier_1
Second measurement	Obs.1_Jacquier_2 Obs.1-Jacquier_2
Sample size	8
Overall mean	17,9251
Standard deviation	2,6627
Coefficient of variation (%)	14,8547

First measurement	Obs.1_Petersen_1 Obs.1-Petersen_1
Second measurement	Obs.1_Petersen_2 Obs.1-Petersen_2
Sample size	8
Overall mean	3,1726
Standard deviation	1,1639
Coefficient of variation (%)	36,6857

Figura 4.12 – Coefficiente di variazione per le misure effettuate dallo stesso osservatore (osservatore 1).

Ancora una volta si nota come la variazione sia minore per i coefficienti di Jacquier, confermando la tesi di una migliore riproducibilità della tecnica.

First measurement	Obs.1_Jacquier_2 Obs.1-Jacquier_2
Second measurement	Obs.2_Jacquier Obs.2-Jacquier
Sample size	8
Overall mean	20,9136
Standard deviation	4,6059
Coefficient of variation (%)	22,0234

First measurement	Obs.1_Petersen_2 Obs.1-Petersen_2
Second measurement	Obs.2_Petersen Obs.2-Petersen
Sample size	8
Overall mean	4,0323
Standard deviation	2,1391
Coefficient of variation (%)	53,0486

First measurement	Obs.1_FD Obs.1-FD
Second measurement	Obs.2_FD Obs.2-FD
Sample size	8
Overall mean	1,2061
Standard deviation	0,009199
Coefficient of variation (%)	0,7628

Figura 4.13 – Coefficiente di variazione per le misure effettuate da due osservatori differenti (osservatore 1 e osservatore 2).

Il coefficiente di variazione per gli indici di dimensione frattale è molto basso, indicando la sua quasi totale indipendenza dall'osservatore.

Un'ultima analisi statistica è stata effettuata sulle misure rese disponibili da una clinica di Ferrara per 17 dei 20 pazienti analizzati in precedenza. Gli indici sono stati calcolati per i 16 segmenti del modello dell'AHA (escludendo l'apice), quindi sono stati confrontati con quelli calcolati per mezzo dell'algoritmo e secondo la metodica descritta precedentemente.

	A	B	C	D	E	F	G	H	I
		Soggetto_1_Ferrara	Soggetto_1_Pisa	Soggetto_2_Ferrara	Soggetto_2_Pisa	Soggetto_3_Ferrara	Soggetto_3_Pisa	Soggetto_4_Ferrara	Soggetto_4_Pisa
1									
2	Segmento 1	0,7221	0,8843	1,2594	0	0,8186	0	0,8707	0
3	Segmento 2	0,7165	0	0,5043	0	0,5371	0	0,7317	0,2474
4	Segmento 3	0,4768	1,2731	0,5045	2,7008	0,9986	0,7158	0,7083	0,7
5	Segmento 4	0,7132	2,0062	1,0774	1,8977	0,5165	0,8676	1,9861	1,2935
6	Segmento 5	0,79	1,0208	1,4719	1,5068	0,7325	0	0,9364	1,5226
7	Segmento 6	0,7782	0,8432	0,5529	1,0848	0,7597	0,7083	0,7701	2,16
8	Segmento 7	0,53	0,3722	0,8317	0,8034	0,8785	1,002	1,9536	0
9	Segmento 8	0,8474	0	0,8725	0	0,9105	0	0,9066	0
10	Segmento 9	0,7067	2,6296	0,609	2,6818	0,7006	1,1789	0,5458	0,9808
11	Segmento 10	0,8836	2,3654	1,2493	1,71	0,6736	0,8862	1,0851	0,7083
12	Segmento 11	0,9371	4,55	0,9219	1,9578	0,8986	1,6071	1,2203	1,9959
13	Segmento 12	0,7712	1,2708	0,8627	2,0663	0,8652	1,53	1,4682	2,0955
14	Segmento 13	1,2	0	1,6	1,1136	0,9	2,0625	0,9	0
15	Segmento 14	1,228	1,175	1,2679	0,8454	0,869	0,7572	0,8679	1,1562
16	Segmento 15	0,9095	1,4184	1,1609	0,8144	1,2967	1,7667	1,1467	0,7249
17	Segmento 16	0,8881	1,2656	1,1451	1,2292	0,8874	1,8466	0,9301	0,5341
18									

	A	B	C	D	E	F	G	H	I
		Soggetto_5_Ferrara	Soggetto_5_Pisa	Soggetto_6_Ferrara	Soggetto_6_Pisa	Soggetto_7_Ferrara	Soggetto_7_Pisa	Soggetto_8_Ferrara	Soggetto_8_Pisa
1									
2	Segmento 1	0,5542	0,4923	1,9163	0	0,6286	0	1,0541	0
3	Segmento 2	0,5309	0,4074	1,3893	0	0,5556	0	0,8143	0
4	Segmento 3	0,5584	0,6337	1,8163	2,1676	0,8929	0	0,6	0,1742
5	Segmento 4	0,7403	0,8125	2,731	0,9609	0,7778	0,5795	0,7647	0,4487
6	Segmento 5	1,2679	0,95	1,8279	0,6093	1,4773	0,4519	1,0727	0,7233
7	Segmento 6	1,4545	0,8497	2,4404	0	0,9155	1,5577	1,093	1,1375
8	Segmento 7	0,6792	1,3219	1,8119	2,0659	1,1818	0	2,0303	1,3056
9	Segmento 8	0,9216	0,9423	1,7773	1,0278	1,0845	0	0,8814	0
10	Segmento 9	0,5672	1,5208	1,7879	2,1789	0,4872	0,7809	0,5833	1,4063
11	Segmento 10	0,8545	0,5312	1,9606	2,5255	0,8222	0,8481	0,9808	1,5741
12	Segmento 11	0,7241	1,3383	3,1126	3,1167	0,7763	0,7528	1,3902	1,6333
13	Segmento 12	1,4138	1,675	2,179	1,1412	1,1471	1,5165	1,0933	1,325
14	Segmento 13	0,8	0,9039	2,7	2,8667	1,4	1	1,9	1,2032
15	Segmento 14	0,5595	1,7227	2,4	2,5255	1,3617	3,1875	0,8367	2,6
16	Segmento 15	1,4286	1,3282	2,1039	2,8393	1,4902	4,4524	2,6296	1,6358
17	Segmento 16	0,8875	2,1694	2,0128	3,2667	1,44	1,6029	1,6744	2,0089
18									

	A	B	C	D	E	F	G	H	I
		Soggetto_9_Ferrara	Soggetto_9_Pisa	Soggetto_10_Ferrara	Soggetto_10_Pisa	Soggetto_11_Ferrara	Soggetto_11_Pisa	Soggetto_12_Ferrara	Soggetto_12_Pisa
1									
2	Segmento 1	0	0,6538	1,6667	0,2751	0,5606	0	0,5381	0
3	Segmento 2	0,5217	1,9667	0,4489	0	0,6774	0	0,5641	0,1529
4	Segmento 3	0,6721	1,2941	0,4154	1,65	0,6173	1,7167	0,5197	0,8568
5	Segmento 4	2,825	0,9529	0,7027	1,1932	1,9273	0,5269	1,517	0
6	Segmento 5	1,9423	1,65	0,7742	1,5209	0,8677	0,5915	1,6559	0,2639
7	Segmento 6	1,4286	1,5243	0,8689	2,4675	0,7865	0,5588	2,6667	0,6777
8	Segmento 7	1,439	0,4111	1,8654	2,5	3,3514	1,8737	2,5771	1,4712
9	Segmento 8	0,7778	0,4028	0,7531	0,6754	1,6486	0	1,3587	1,1691
10	Segmento 9	1,0408	1,7765	0,4	1,4423	0,8696	2,7845	1,2027	3,163
11	Segmento 10	1,28	1,5	1,3253	1,1739	0,6229	1,3823	2,3923	2,7037
12	Segmento 11	2,6774	1,4506	1,3382	2,35	1,34	1,1538	1,7362	1,8927
13	Segmento 12	2,2927	2,4492	1,4844	4,0086	1,3125	2,1667	3,1569	2,2308
14	Segmento 13	1,7	1,2302	1,8	3,0833	2,8	1,3384	3,3	2,70833
15	Segmento 14	0,5556	1,3929	0,8605	2,3929	0,3529	1,7176	2,1229	2,0278
16	Segmento 15	1,6176	1,075	1,8571	2,1484	1,1091	4,7778	4,4167	4,6875
17	Segmento 16	1,2985	1,3125	1,6889	3,6525	3,037	2,1852	2,7126	3
18									

	A	B	C	D	E	F	G	H	I
		Soggetto_13_Ferrara	Soggetto_13_Pisa	Soggetto_14_Ferrara	Soggetto_14_Pisa	Soggetto_15_Ferrara	Soggetto_15_Pisa	Soggetto_16_Ferrara	Soggetto_16_Pisa
1									
2	Segmento 1	0,7285	0,2009	1,7775	0,5392	1,3113	0	1,2039	0
3	Segmento 2	0,7148	0	0,939	0	1,9649	0	0,9024	0
4	Segmento 3	0,7517	0,6597	1,4321	0,0176	1,6163	1,2068	1,0369	1,4254
5	Segmento 4	1,0377	0,6662	2,5	0,9423	2,2551	0	2,193	1,4431
6	Segmento 5	1,0609	0,9606	1,7633	1,1042	1,3695	0,7927	1,8949	0,5833
7	Segmento 6	1,3809	0,7806	1,7174	0,9028	1,15771	0,8376	1,3814	0,5288
8	Segmento 7	1,9081	1,875	1,5253	0,8249	1,9564	0,2066	2,2278	0,7031
9	Segmento 8	1,4017	1,3889	1,2901	0	2,3075	0	1,8604	0,6365
10	Segmento 9	0,9454	1,1795	1,1654	0,9415	1,8154	0,925	2,2351	1,6582
11	Segmento 10	1,2535	1,6802	2,0505	1,4286	2,5441	0,9792	1,7121	1,1964
12	Segmento 11	1,8079	0,8685	1,9235	2,9782	2,0788	1,0889	1,9319	1,9062
13	Segmento 12	1,5928	2,7	1,7422	2,2826	2,2587	0,7034	2,3151	1,4318
14	Segmento 13	2,6	1,6875	2,2	0,9444	3,2	0	2,2	1,6267
15	Segmento 14	2,0668	1,746	1,9914	1,8929	2,645	1,0353	1,6779	1,7315
16	Segmento 15	2,2614	2,375	2,7269	2,9531	2,7388	1,1648	2,0452	1,303
17	Segmento 16	1,1159	2,5	1,6972	2,7748	3,05	1,95	1,9424	2,5556
18									

	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L
1		Soggetto_17_Ferrara	Soggetto_17_Pisa									
2	Segmento 1	2,2832	1,0889									
3	Segmento 2	1,0275	0									
4	Segmento 3	0,9868	0,7708									
5	Segmento 4	2,464	1,0208									
6	Segmento 5	1,3714	1,5192									
7	Segmento 6	2,3051	1,2868									
8	Segmento 7	1,9399	1,5									
9	Segmento 8	1,781	1,175									
10	Segmento 9	1,6418	2,0385									
11	Segmento 10	1,9956	2,0156									
12	Segmento 11	2,3459	2,619									
13	Segmento 12	2,4627	2,1306									
14	Segmento 13	3,2	2,9583									
15	Segmento 14	3,4259	1,625									
16	Segmento 15	2,9503	1,75									
17	Segmento 16	2,6475	1,9615									
18												

Figura 4.14 – Dati segmentali di Ferrara e di Pisa.

L'indice r di correlazione per i 17 pazienti è riportato nella tabella seguente.

	Indice di correlazione di Pearson
Soggetto 1	$r = 0.038, p = 0.890$
Soggetto 2	$r = 0.178, p = 0.500$
Soggetto 3	$r = 0.445, p = 0.078$
Soggetto 4	$r = 0.096, p = 0.723$
Soggetto 5	$r = 0.188, p = 0.485$
Soggetto 6	$r = 0.346, p = 0.189$
Soggetto 7	$r = 0.540, p = 0.031$
Soggetto 8	$r = 0.375, p = 0.153$
Soggetto 9	$r = 0.221, p = 0.410$
Soggetto 10	$r = 0.503, p = 0.047$
Soggetto 11	$r = 0.121, p = 0.655$
Soggetto 12	$r = 0.719, p = 0.002$
Soggetto 13	$r = 0.594, p = 0.015$
Soggetto 14	$r = 0.557, p = 0.025$

Soggetto 15	$r = 0.185, p = 0.492$
Soggetto 16	$r = 0.513, p = 0.042$
Soggetto 17	$r = 0.591, p = 0.016$

Tabella 4.5 – Indice di correlazione per i 17 pazienti in comune con la clinica di Ferrara.

La correlazione è stata calcolata tra i rapporti NC/C in ogni segmento e per ogni paziente, ottenendo un indice per ciascuno di essi. In media risulta un indice di Pearson pari a 0,365 che indica una correlazione media moderata; questo perché, probabilmente, le metodiche di analisi sono state differenti. La procedura utilizzata dagli osservatori di Ferrara non è infatti stata resa nota.

Il coefficiente di variazione percentuale per ogni paziente, invece, è riassunto nella tabella seguente.

	CoV
Soggetto 1	82.25%
Soggetto 2	62.24%
Soggetto 3	50.27%
Soggetto 4	60.07%
Soggetto 5	41.63%
Soggetto 6	41.94%
Soggetto 7	72.55%
Soggetto 8	47.21%
Soggetto 9	43.59%
Soggetto 10	56.65%
Soggetto 11	71.84%
Soggetto 12	37.30%

Soggetto 13	32.90%
Soggetto 14	44.34%
Soggetto 15	81.96%
Soggetto 16	41.06%
Soggetto 17	32.21%

Tabella 4.6 – Coefficiente di Variazione tra i rapporti NC/C nei 16 segmenti in ciascuno dei 17 pazienti in comune con la clinica di Ferrara.

Come ci si aspettava, la variazione percentuale è molto grande ed i motivi sono essenzialmente due: abbiamo già visto come il metodo segmentale di Petersen in sé sia fortemente dipendente dall'osservatore e dalla struttura trabecolare stessa; quindi, aggiungendo questa variabilità a quella fornita dalle procedure di analisi differenti (tra Ferrara e quella qui esposta) si ottiene un indice di dispersione molto elevato.

4.5 Confronto con la letteratura

Prendendo in considerazione le analisi statistiche effettuate negli studi trovati in letteratura, si ha una certa somiglianza con i risultati ottenuti da questo lavoro.

Per quanto riguarda gli indici segmentali di Petersen, nello studio di Thuny et al.²⁰(Thuny F. et al., 2010, bibliografia p. 103) viene riportato il seguente diagramma di Bland – Altman:

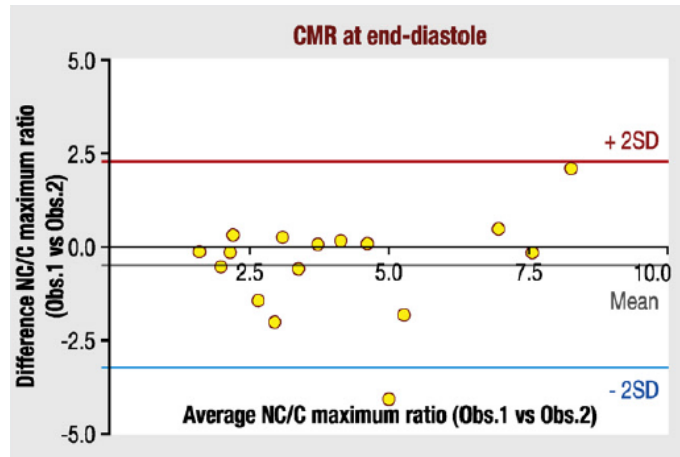


Figura 4.15 – Grafico di Bland – Altman per misure effettuate da due osservatori differenti ²⁰(Thuny F. et al., 2010, bibliografia p. 103).

Mentre il grafico ottenuto dai dati ricavati nel presente studio è:

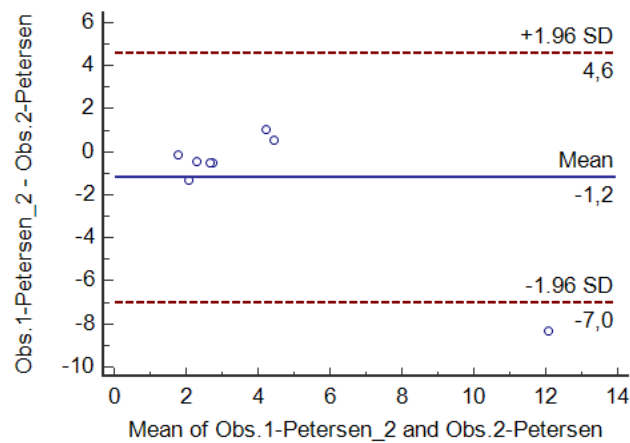


Figura 4.16 – Grafico di Bland – Altman per misure effettuate da due osservatori differenti.

In entrambi i diagrammi si osserva che il valore medio è di poco sotto lo 0 ed i dati si distribuiscono per la maggior parte all'interno delle due linee orizzontali, mostrando congruenza tra i due osservatori ed equivalenza tra i relativi indici calcolati.

Per quanto riguarda i valori dei rapporti di NC/C, anche questi risultano abbastanza concordi con quelli riportati in letteratura. In particolare, nello studio di Petersen et al. ¹⁵(Petersen S.E. et al., 2005, bibliografia p. 102) viene riportato il grafico che segue, mostrando un range di valori tra 1,5 e 4,5.

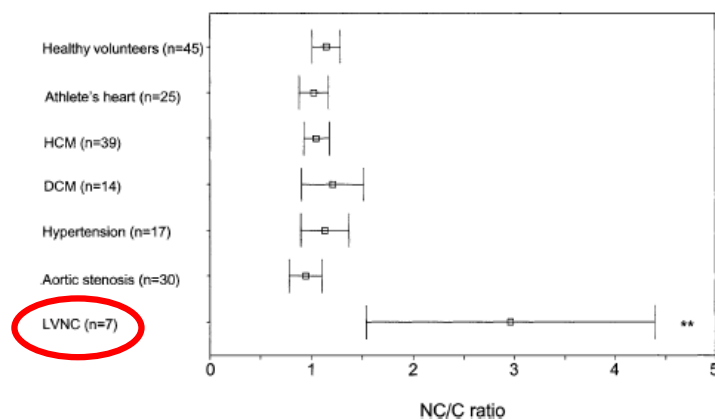


Figura 4.17 – Valori del rapporto NC/C trovati in tutti i segmenti ¹⁵(Petersen S.E. et al., 2005, bibliografia p. 102).

I valori ricavati per mezzo dell'algoritmo oscillano tra 1,4 e 4,7.

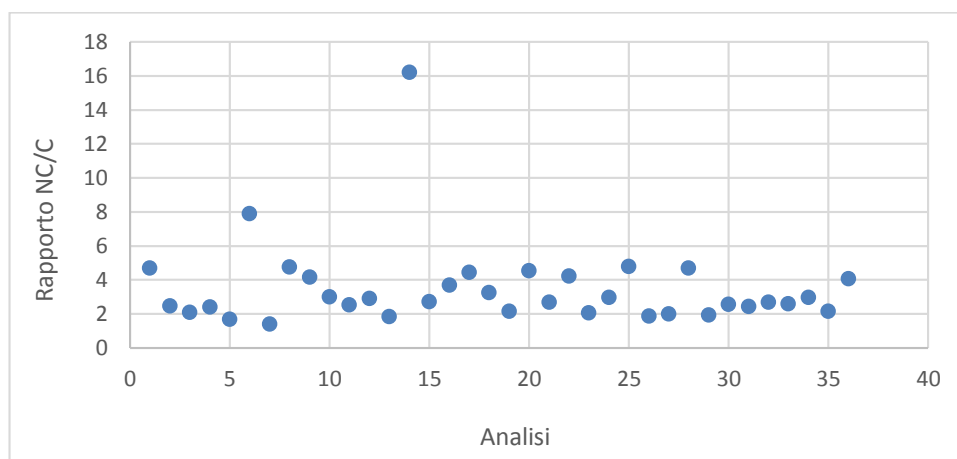


Figura 4.18 - Grafico di dispersione degli indici di Petersen calcolati dalle diverse analisi.

Vi è tra questi un caso anomalo, il soggetto 6, in cui i valori vengono completamente al di fuori di questo range (7,905 per la seconda analisi dell'osservatore 1 e 16,2273 per l'analisi dell'osservatore 2). Il motivo risiede probabilmente nel fatto che il paziente in questione soffre anche di cardiomiopatia dilatativa, per cui gli spessori di entrambi i tipi di miocardio risultano notevolmente aumentati. Il ventricolo sinistro non compatto, infatti, viene spesso associato a questo tipo di cardiomiopatia; non sarebbe strano, dunque, trovare risultati sfalsati (anche di molto) in pazienti con questo tipo di background clinico.

Per quanto riguarda le altre due metodiche (massa percentuale globale e analisi frattale), in entrambi i casi risulta che gli indici presenti in letteratura sono più grandi di quelli ricavati per mezzo dell'algoritmo sviluppato.

Nel caso degli indici di Jacquier, si ritrova il range espresso nel grafico seguente:

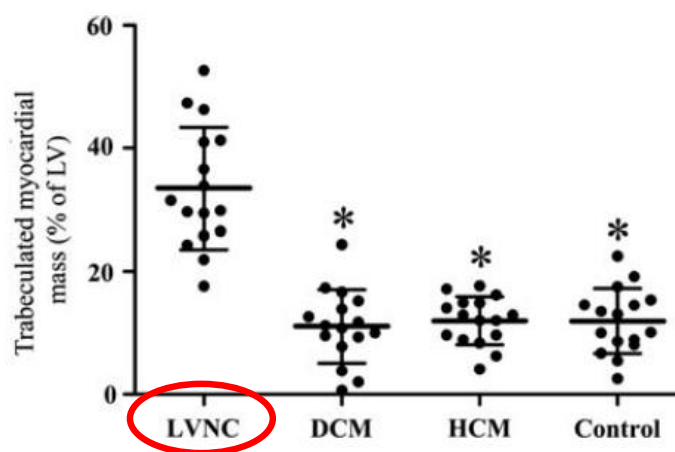


Figura 4.19 – Grafico che mostra il range di massa trabecolare globale trovata nella popolazione in esame ⁹(Jacquier A. et al., 2010, bibliografia p. 101).

Mentre i dati ricavati in questo lavoro di tesi vanno dal 10% al 34% di massa non compatta sulla massa totale di miocardio.

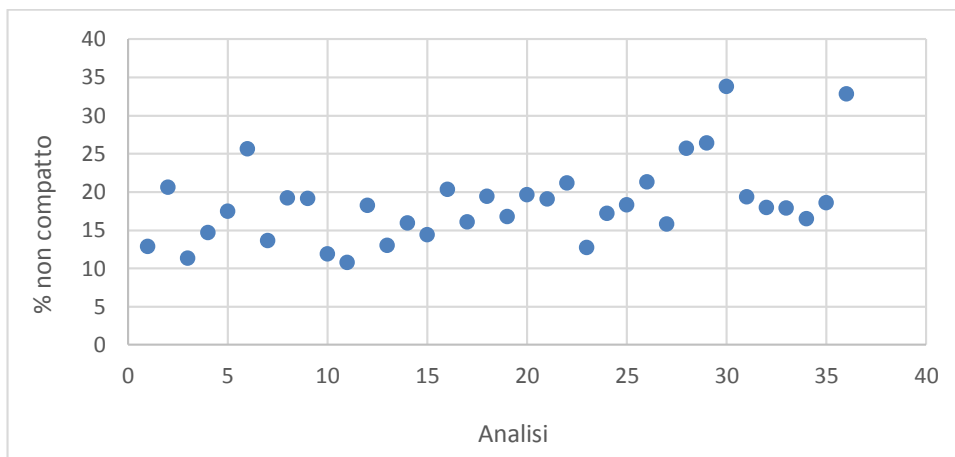


Figura 4.20 – Grafico di dispersione degli indici di Jacquier calcolati dalle diverse analisi.

Riguardo l'analisi frattale, infine, il range trovato in letteratura è espresso nel seguente diagramma:

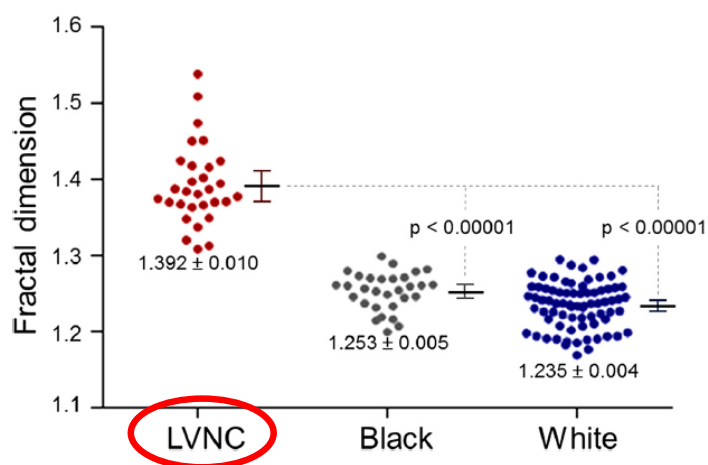


Figura 4.21 – Diagramma di dispersione delle misure di uno dei principali studi presenti in letteratura per quanto riguarda l'analisi di geometria frattale del miocardio ⁴(Captur G. et al., 2013, bibliografia p. 100).

Da questo grafico si evince che le dimensioni frattali ricavate assumono valori compresi tra 1,3 e 1,6.

Dai dati ottenuti in questo studio, invece, si ottiene un range di 1,1 – 1,3.

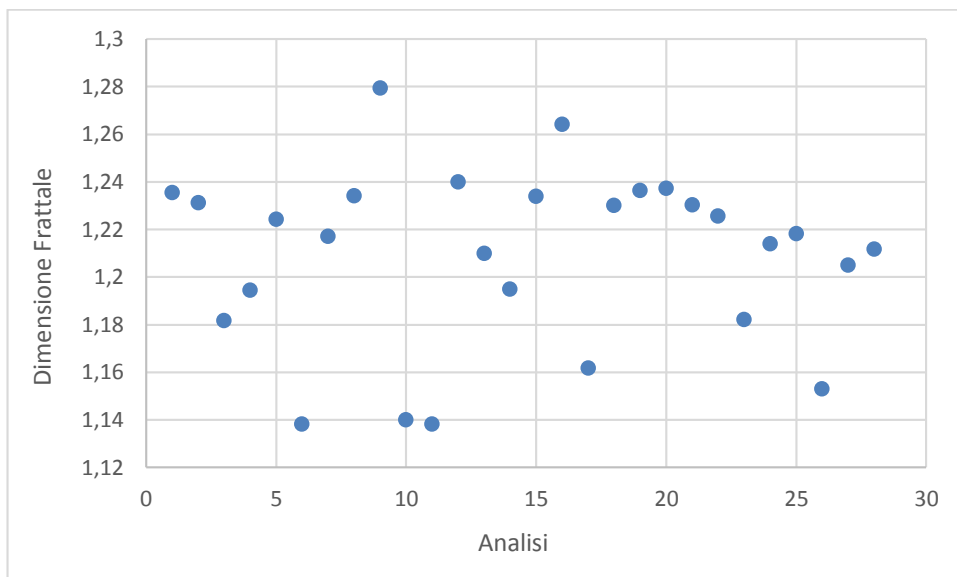


Figura 4.22 – Grafico di dispersione degli indici di Jacquier calcolati dalle diverse analisi.

4.6 Discussione finale

I risultati della validazione e le prove effettuate sulla popolazione dei 20 pazienti mostrano che l'algoritmo sviluppato è robusto, cioè è in grado di elaborare le immagini di Risonanza Magnetica senza errori di esecuzione e con una precisione più che accettabile.

Il vantaggio introdotto con questo algoritmo consiste innanzi tutto in un risparmio notevole del tempo per effettuare un'analisi di un esame MR; con software come imageJ, il tempo medio per effettuare le misure relative agli indici di Petersen oscilla tra i 20 ed i 30 minuti. Utilizzando l'algoritmo i tempi si riducono di molto, arrivando intorno ai 5-10 minuti.

Un altro vantaggio importante è che, al termine dell'esecuzione, si hanno a disposizione tutti i tre indici principali di diagnosi, sia segmentali che globali, permettendo un confronto immediato tra i diversi risultati con una sola segmentazione effettuata a monte dell'analisi.

CONCLUSIONI

L'obiettivo del lavoro di tesi è stato quello di sviluppare un algoritmo in grado di estrarre in maniera automatica gli indici per la diagnosi di Ventricolo Sinistro Non Compatto.

Le tecniche odierne si basano principalmente su misure effettuate manualmente e presentano diversi svantaggi. In primo luogo, ottengono l'indice diagnostico finale solo per mezzo di un'accurata analisi visiva da ripetersi su ognuna delle immagini a disposizione e questo conduce ad una soggettività nelle misure molto elevata. In questo modo, inoltre, il tempo di analisi risulta molto elevato.

L'algoritmo sviluppato, invece, ha il vantaggio di una parziale automaticità del metodo che riduce la soggettività delle misure. Infatti solo la fase iniziale prevede una segmentazione manuale, mentre il resto della procedura è totalmente automatizzato. Un ulteriore vantaggio consiste nell'avere a disposizione un unico algoritmo che riassume tutte le tecniche diagnostiche presenti in letteratura, dando la possibilità di effettuare un'analisi completa e basata sugli stessi dati iniziali. Infine, richiede un tempo notevolmente minore.

L'algoritmo è stato validato, dando ottimi risultati in termini di precisione e robustezza.

È stato poi integrato in un software di ricerca clinica e utilizzato su una popolazione di 20 pazienti. Nonostante gli indici ottenuti siano risultati soggetti ad una certa variabilità dipendente da chi effettua l'analisi, lo studio statistico ha mostrato che sono coerenti tra loro.

Infine, poiché i tre indici non sono risultati fortemente correlati tra di loro, un possibile studio futuro potrebbe riguardare lo screening di una popolazione in cui è stata precedentemente diagnosticata la patologia, in modo tale da avere una base statistica più solida. In questo modo, una volta stabilite delle soglie

opportune, si può realmente determinare se uno stesso paziente risulta patologico secondo tutti e tre gli indici.

BIBLIOGRAFIA

¹ **Boyd M.T., Seward J.B., Tajik A.J., Edwards W.D.** *Frequency and location of prominent left ventricular trabeculations at autopsy in 474 normal humans hearts: Implications for evaluation of mural thrombi by two-dimensional echocardiography* [Rivista] // Journal of the American College of Cardiology. - 1987. - Vol. 9. - p. 323-326.

² **Rapezzi C., Rosmini S., Biagini E.** *Il miocardio non compatto* [Rivista]. - Bologna : [s.n.], 2012. - p. 297.

³ **Captur G., Lopes L.R., Patel V., Li C., Bassett P., Syrris P., Sado D.M., Maestrini V., Mohun T.J., McKenna W.J., Muthurangu V., Elliott P.M., Moon J.C.** *Abnormal cardiac formation in hypertrophic cardiomyopathy: fractal analysis of trabeculae and preclinical gene expression* [Rivista] // Circulation: Cardiovascular Genetics. - 5 Aprile 2014. - 3 : Vol. 7. - p. 241-248.

⁴ **Captur G., Muthurangu V., Cook C., Flett A.S., Wilson R., Barison A., Sado D.M., Anderson S., McKenna W.J., Mohun T.J., Elliott P.M., Moon J.C.** *Quantification of left ventricular trabeculae using fractal analysis* [Rivista] // Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance. - 2013. - 36 : Vol. 15.

⁵ **Cerqueira M.D., Weissman N.J., Dilsizian V., Jacobs A.K., Kaul S., Laskey W.K., Pennell D.J., Rumberger J.A., Ryan T., Verani M.S.** *Standardized myocardial segmentation and nomenclature for tomographic imaging of the heart. A statement for healthcare professionals from the Cardiac Imaging Committee of the Council on Clinical Cardiology of the American Heart Association* [Rivista] // The international journal of cardiovascular imaging. - 2002. - Vol. 18. - p. 539-542.

⁶ **Chin T.K., Perloff J.K., Williams R.G., Jue K., Mohrmann R.** *Isolated noncompaction of left ventricular myocardium. A study of eight cases* [Rivista] // Circulation. - 1990. - Vol. 82. - p. 507-513.

⁷ **Dawson D.K., MacEira A.M., Raj V.J., Graham C., Pennell D.J., Kilner P.J.** *Regional thicknesses and thickening of compacted and trabeculated myocardial layers of the normal left ventricle studied by cardiovascular magnetic resonance* [Rivista] // Circulation: Cardiovascular Imaging. - 2011. - Vol. 4. - p. 139-146.

⁸ **Dawson D.K., McLernon D.J., Raj V.J., Maceira A.M., Prasad S., Frenneaux M.P., Pennell D.J., Kilner P.J.** *Cardiovascular Magnetic Resonance Determinants of Left Ventricular Noncompaction* [Rivista]. - [s.l.] : The American Journal of Cardiology, 2014. - 3 : Vol. 114. - p. 456-462.

⁹ **Jacquier A., Thuny F., Jop B., Giorgi R., Cohen F., Gaubert, J.-Y., Vidal V., Bartoli J.M., Habib G., Moulin G.** *Measurement of trabeculated left ventricular mass using cardiac magnetic resonance imaging in the diagnosis of left ventricular non-compaction* [Rivista] // European Heart Journal. - 2010. - Vol. 31. - p. 1098-1104.

¹⁰ **Jenni R., Oechslin E., Schneider J., Attenhofer Jost C., Kaufmann P.A.** *Echocardiographic and pathoanatomical characteristics of isolated left ventricular non-compaction: A step towards classification as a distinct cardiomyopathy* [Rivista] // Heart. - 2001. - Vol. 86. - p. 666-671.

¹¹ **Baldi M., Sgalambro A., Nistri S., Girolami F., Baldini K., Fantini S., Grifoni C., Rega L., Olivotto I., Cecchi F.** *Clinica e genetica del ventricolo sinistro non compatto: conferma di un continuum nelle cardiomiopatie.* - [s.l.] : © 2010 AIM Publishing Srl, 2009.

¹² **Melendez-Ramirez G., Castillo-Castellon F., Espinola-Zavaleta N., Meave A., Kimura-Hayama E.T.** *Left ventricular noncompaction: A proposal of new*

diagnostic criteria by multidetector computed tomography [Rivista] // Journal of Cardiovascular Computed Tomography. - 2012. - Vol. 6. - p. 346-354.

¹³ **Oechslin E., Jenni R.** *Left ventricular non-compaction revisited: A distinct phenotype with genetic heterogeneity?* [Rivista] // European Heart Journal. - 2011. - Vol. 32. - p. 1446-1456.

¹⁴ **Papavassiliu T., Kühl H.P., Schröder M., Süselbeck T., Bondarenko O., Böhm C.K., Beek A., Hofman M.M.B., Van Rossum A.C.** *Effect of endocardial trabeculae on left ventricular measurements and measurement reproducibility at cardiovascular MR imaging* [Rivista] // Radiology. - 2005. - Vol. 236. - p. 27-64.

¹⁵ **Petersen S.E., Selvanayagam J.B., Wiesmann F., Robson M.D., Francis J.M., Anderson R.H., Watkins H., Neubauer S.** *Left ventricular non-compaction: insights from cardiovascular magnetic resonance imaging* [Rivista] // Journal of the American College of Cardiology. - 2005. - Vol. 46. - p. 101-105.

¹⁶ **Ritter M., Oechslin E., Sütsch G., Attenhofer C., Schneider J., Jenni R.** *Isolated noncompaction of the myocardium in adults* [Rivista] // Mayo Clinic Proceedings. - 1997. - Vol. 72. - p. 26-31.

¹⁷ **Sedmera D., Pexieder T., Vuillemin M., Thompson R.P., Anderson R.H.** *Developmental patterning of the myocardium* [Rivista] // Anatomical Record. - 2000. - Vol. 258. - p. 319-337.

¹⁸ **Stacey R.B., Andersen M.M., St. Clair M., Hundley W.G., Thohan V.** *Comparison of systolic and diastolic criteria for isolated LV noncompaction in CMR* [Rivista] // JACC: Cardiovascular Imaging. - 2013. - Vol. 6. - p. 931-940.

¹⁹ **Stöllberger C., Finsterer J.** *Left ventricular hypertrabeculation/noncompaction* [Rivista] // J Am Soc Echocardiogr. - 2004. - Vol. 17. - p. 91-100.

²⁰ **Thuny F., Jacquier A., Jop B., Giorgi R., Gaubert J.-Y., Bartoli J.-M., Moulin G., Habib G.** *Assessment of left ventricular non-compaction in adults: Side-by-side comparison of cardiac magnetic resonance imaging with echocardiography* [Rivista] // Archives of Cardiovascular Diseases. - 2010. - Vol. 103. - p. 150-159.

SITOGRAFIA

⁴ Sito web *Ciclocolor*, il blog del ciclismo amatoriale, disponibile al seguente indirizzo: ***<http://www.ciclocolor.com/2013/01/medicina-il-cuore-struttura-funzioni-e.html>***

¹¹ Sito web *Clinica San Gaudenzio*, disponibile al seguente indirizzo: ***<http://www.clinicasangaudenzio.com/centro-cuore/cardiochirurgia/unit%C3%A0-operativa-cardiochirurgia-i/attivit%C3%A0-servizio/valvola-mitrale>***

¹⁰ Sito web *Look for Diagnosis*, disponibile al seguente indirizzo: ***http://www.lookfordiagnosis.com/mesh_info.php?term=Diastole&lang=5***

¹² Sito web *Martina Cicchella*, *Leggere Rende Liberi*, disponibile al seguente indirizzo: ***<https://martinacicchella.wordpress.com/2012/12/01/cuore-matto-matto-da-legare/attachment/002/>***

⁵ Sito web *My Personal Trainer*, disponibile al seguente indirizzo: ***<http://www.my-personaltrainer.it/fisiologia/muscolo-cardiaco.html>***

¹⁴ Sito web *My Personal Trainer*, disponibile al seguente indirizzo: ***<http://www.my-personaltrainer.it/salute-benessere/cardiomiopatie.html>***

² Sito web *Wikipedia*, *l'Enciclopedia Libera*, voce *Cuore Umano*, disponibile al seguente indirizzo: ***http://it.wikipedia.org/wiki/Cuore_umano***

¹³ Sito web *Wikipedia*, *l'Enciclopedia Libera*, voce *Cardiomiopatia*, disponibile al seguente indirizzo: ***<http://it.wikipedia.org/wiki/Cardiomiopatia>***

⁷ Sito web *Wikipedia, l'Enciclopedia Libera*, voce *Endocardio*, disponibile al seguente indirizzo: ***<http://it.wikipedia.org/wiki/Endocardio>***

⁸ Sito web *Wikipedia, l'Enciclopedia Libera*, voce *Epicardio*, disponibile al seguente indirizzo: ***<http://it.wikipedia.org/wiki/Epicardio>***

⁶ Sito web *Wikipedia, l'Enciclopedia Libera*, voce *Miocardio*, disponibile al seguente indirizzo: ***<http://it.wikipedia.org/wiki/Miocardio>***

³ Sito web *Wikipedia, l'Enciclopedia Libera*, voce *Pericardio*, disponibile al seguente indirizzo: ***<http://it.wikipedia.org/wiki/Pericardio>***

¹⁰ Sito web *Wikipedia, l'Enciclopedia Libera*, voce *Trabecole Carnee*, disponibile al seguente indirizzo: ***http://it.wikipedia.org/wiki/Trabecole_carnee***

¹ Sito web *Look for Diagnosis*, disponibile al seguente indirizzo:
http://www.lookfordiagnosis.com/mesh_info.php?term=Ventricolo+Cardiaco&lang=5

⁹ Sito web *Cardiologia per tutti*, disponibile al seguente indirizzo:
<http://www.cardiologiapertutti.org/Images%20-%20008%20-%20351-400.htm>

RINGRAZIAMENTI

In primo luogo desidero ringraziare il mio relatore, l'Ingegnere Vincenzo Positano, per avermi insegnato tanto durante questo lavoro di tesi e per avermi dato l'opportunità di lavorare al CNR di Pisa.

Ringrazio anche tutte le persone che mi hanno sostenuto in questo viaggio splendido che è stata l'università. Gli amici di Biomedica, per tutti gli anni passati fianco a fianco tra i banchi e per aver condiviso gioie e dispiaceri legati allo studio ma anche alla vita quotidiana.

Agli amici di Ingegneria Chimica, incluso ovviamente Tonino, un grazie per le serate "movimentate" che ogni studente universitario dovrebbe provare!

Un grazie particolare ad Alessandra per la tua infinita dolcezza, per avermi saputo sostenere e sopportare durante quei lunghi giorni di lezioni e durante tutti i progetti fatti gomito a gomito (IANCU rimarrà sempre nei nostri cuori!), tra disperazioni ma soprattutto tra tante risate. A Jacopo per la tua immensa pazienza e la tua amicizia, per avermi dimostrato che un amico lo è soprattutto nel momento del bisogno e soprattutto per avermi trasmesso un po' più di fiducia in me stessa.

Ringrazio le mie migliori amiche Maria, Cate e Franci. Senza di loro, sono certa, non sarebbe stata la stessa cosa. Grazie per la magnifica avventura che abbiamo condiviso fino ad ora (il collegio, la casa, persino Amici e I Cesaroni!) e che spero continueremo a condividere tutte insieme.

Un grazie immenso a Marianna, la mia "persona" (so che sai cosa vuol dire). Nonostante la vita ci abbia portate ognuna per la propria strada, il supporto si sente anche a distanza se alla base c'è un rapporto vero e sincero.

Grazie dal profondo del mio cuore ad Alessio, la mia famiglia qui a Pisa. Grazie per avermi amata e protetta e per continuare a farlo nonostante tutte le difficoltà e gli imprevisti che la vita ci pone davanti. Grazie per il supporto che sai darmi anche senza dire nulla. Grazie anche alla sua famiglia, che ormai è anche la mia, per esserci sempre e nonostante tutto.

Infine, un grazie speciale e pieno di affetto alla mia famiglia. I miei genitori mi hanno reso la persona che sono oggi ed è soprattutto grazie a loro, grazie alla loro fiducia incondizionata, che ho potuto raggiungere i traguardi importanti della mia vita. Grazie Claudia, per essere la sorella che chiunque vorrebbe avere, perché anche dopo i peggiori litigi casalinghi siamo sempre tornate ad essere ognuna il supporto dell'altra. E grazie alla nonna, per farci sempre sorridere con le sue "marachelle"!

Un ultimo grazie anche a chi è stato solo di passaggio, per avermi comunque dato un pezzetto di sé.